Über 1-Cyan-Derivate von Isochromanen und hydrierten Isochinolinen

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Philipps-Universität Marburg/Lahn

Vorgelegt von

Roland Schweitzer

aus Frankfurt/Main

Marburg/Lahn 1968

E. Symon · Offset-Druck · 355 Marburg/L. · Friedrichsstr. 3

Über 1-Cyan-Derivate von Isochromanen und hydrierten Isochinolinen

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Philipps-Universität Marburg/Lahn

Vorgelegt von

Roland Schweitzer

aus Frankfurt/Main

Marburg/Lahn 1968

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Von der Naturwissenschaftlichen Fakultät der
Philipps-Universität Marburg/Lahn

als Dissertation angenommen am: 29.4.1968
Tag der mündlichen Prüfung: 3.7.1968
Berichterstatter: Professor Dr. Dr. h. c. H.Böhme
Mitberichterstatter: Professor Dr. K.Dimroth

Meiner Mutter und Renate
in Dankbarkeit gewidmet.

Die vorliegende Arbeit entstand am Institut für Pharmazeutische Chemie und Lebensmittelchemie in Marburg/Lahn auf Anregung und unter Leitung von

Herrn Prof. Dr. Dr. h. c. H.Böhme.

Für seine stets wohlwollende Hilfe und großzügige Unterstützung möchte ich an dieser Stelle herzlich danken.

Inhaltsverzeichnis

Seite

A. Theoretischer Teil

1.Einleitung 1

2.Hauptteil

2.1.Alkylierung von 1-Cyan-isochroman und 4,4-Dimethyl-1-cyan-isochroman am C-1 3

2.2.Acylierung von 1-Cyan-isochroman am C-1 9

2.3.Hydrolyse C-1 substituierter 1-Cyan-isochromane 11

2.4.Reduktion C-1 substituierter 1-Cyan-isochromane 15

2.5.Ringschlußreaktionen mit Reduktionsprodukten C-1 acylierter 1-Cyan-isochromane 20

2.6.Diskussion von Kernresonanzspektren

2.6.1.Protonensignale des Heterocyclus in 1-Cyan-isochroman, 4,4-Dimethyl-1-cyan-isochroman und ihren C-1 Substitutionsprodukten 21

2.6.2.Protonensignale des 4-Methyl-1-cyan-isochromans 33

2.6.3.Protonensignale der C-1 Substituenten in 1-Cyan-isochromanen und 4,4-Dimethyl-1-cyan-isochromanen 41

2.7.Darstellung von 2-Acyl-1-cyan-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinen 49

2.7.1.Alkylierung von 2-Acetyl-1-cyan-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin 53

2.7.2.Acylierung von 2-Acetyl-1-cyan-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin 55

2.8.Darstellung von Reissert-Verbindungen 56

3.Zusammenfassung 62

B. Praktischer Teil

	Seite
Alkylierung von 1-Cyan-isochroman und 4,4-Dimethyl-1-cyan-isochroman	67
4,4-Dimethyl-1-cyan-isochroman (16)	68
4-Methyl-1-cyan-isochroman (18)	70
1-Deutero-1-cyan-isochroman (26)	72
1-Benzoyl-1-cyan-isochroman (27)	73
1-Pivaloyl-1-cyan-isochroman (28)	75
1-Cyan-isochroman-1-carbonsäuremethylester (29)	76
1-Cyan-isochroman-1-carbonsäurediäthylamid (30)	78
1-Methoxycarbonyl - isochroman-1-carbonsäureamid (31)	79
1-Benzoyl-isochroman-1-carbonsäureamid (32)	80
1-Pivaloyl-isochroman-1-carbonsäureamid (33)	81
1-Methoxymethyl-isochroman-1-carbonsäureamid (34)	82
1-Aminomethyl-1-methoxymethyl-isochroman (35)	83
1-Aminomethyl-1-methylmercaptomethyl-isochroman (36)	84
1-Aminomethyl-1-äthyl-isochroman-HCl (37)	86
1-Aminomethyl-1-(hydroxy-phenylmethyl)-isochroman (38)	87
1-Aminomethyl-1-(1-hydroxy-2,2-dimethyl-propyl)-isochroman (39)	88
1-(1-Hydroxy-1-phenyl-äthyl)-1-cyan-isochroman (40)	90
Benzo(d)-1,8-dioxa-7,9-diphenyl-10-aza-spiro(5.5)-undecan (41)	91
Benzo(d)-1,8-dioxa-7-phenyl-10-aza-spiro(5.5)undecan-9-on (42)	92
2-Acetyl-1-cyan-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (48)	93
2-Äthoxycarbonyl-1-cyan-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (49)	95
1-Cyan-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-HCl (51)	97

Seite

2-Methoxycarbonyl-1-cyan-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (52) 98

2-Phenoxycarbonyl-1-cyan-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (53) 98

1-Methyl-2-acetyl-1-cyan-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (54) 100

1-Äthyl-2-acetyl-1-cyan-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (55) 100

1-Benzyl-2-acetyl-1-cyan-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (56) 100

1-Methoxymethyl-2-acetyl-1-cyan-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (57) 103

2-Acetyl-1-benzoyl-1-cyan-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (58) 104

2-Acetyl-1-cyan-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-1-carbonsäureäthylester (59) 107

1-Methoxymethyl-2-cyan-1,2-dihydrochinolin (62) 109

2-Methoxymethyl-1-cyan-1,2-dihydroisochinolin (63) 110

2-Äthoxymethyl-1-cyan-1,2-dihydroisochinolin (64) 110

2-Methoxycarbonyl-1-cyan-1,2-dihydroisochinolin (65) 112

2-Äthoxycarbonyl-1-cyan-1,2-dihydroisochinolin (66) 112

1-Methoxycarbonyl-2-cyan-1,2-dihydrochinolin (68) 112

1-Äthoxycarbonyl-2-cyan-1,2-dihydrochinolin (69) 112

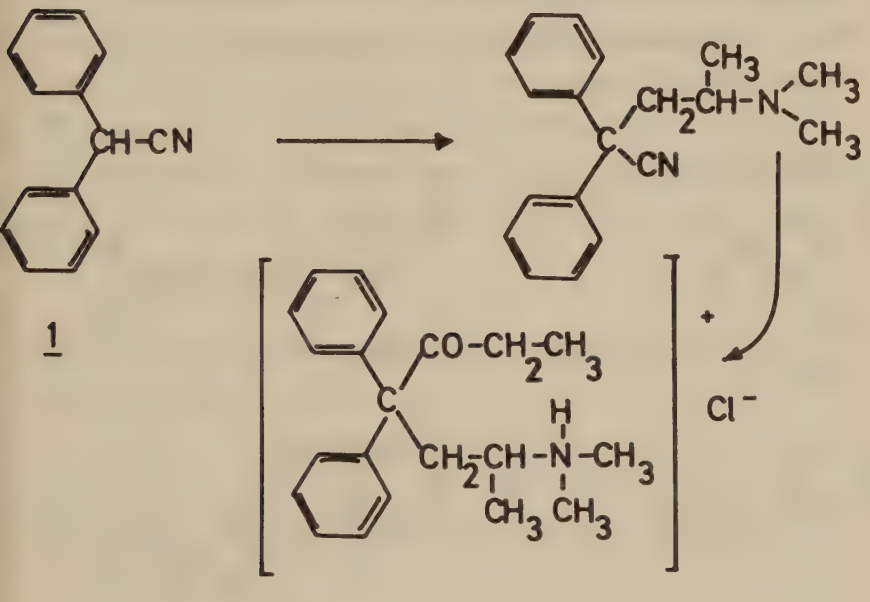
2-Phenoxycarbonyl-1-cyan-1,2-dihydroisochinolin (67) 116

1-Phenoxycarbonyl-2-cyan-1,2-dihydrochinolin (70) 116

A. Theoretischer Teil

1. Einleitung

Angeregt durch eine Arbeit von M.Bockmühl und G.Ehrhart[1], die ausgehend von Diphenylacetonitril (1) zur Synthese des Polamidons (2) führte, untersuchten B.Unterhalt[2], R.Priesner[3], K.Lindenberg[4] die Alkylierung von 1-Cyan-isochroman[2,3] (3), 1-Cyan-isothiochroman[2] (4) und Isothiochromansulfon[4] (5) mit ß-halogenierten Aminen.



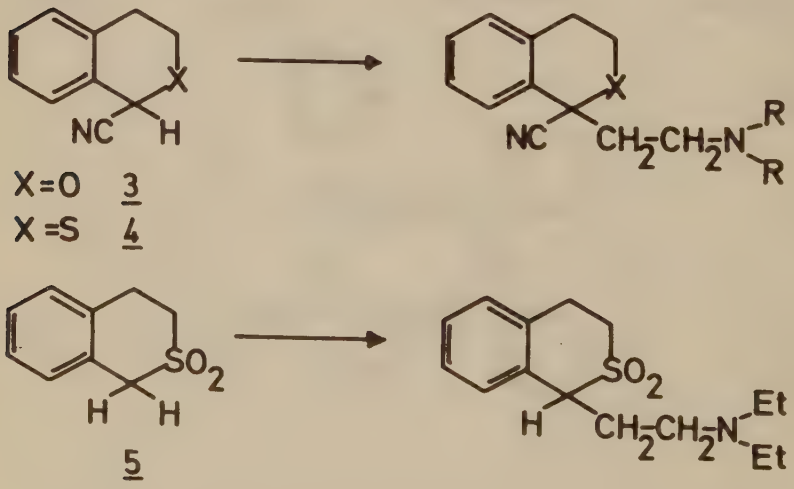
1

2

Durch pharmakologischen Vergleich hatte sich als gemeinsames Strukturmerkmal für Analgetika mit morphinähnlichen

1) M.Bockmühl und G.Ehrhart, Liebigs Ann.Chem. 561, 52 (1948)
2) B.Unterhalt, Inaugural-Diss. Marburg 1963
3) R.Priesner, Inaugural-Diss. Marburg 1966
4) K.Lindenberg, Inaugural-Diss. Marburg 1966

Eigenschaften das Vorhandensein von einem Aromaten bzw. einem Heterocyclus, einer tertiären Aminogruppe, einem sauerstoffhaltigen Substituenten und einem quartären Kohlenstoffatom herausgeschält[5,6]. Die Wirksamkeit einer Kombination dieser Charakteristika in den Molekülen des 1-Cyan-isochromans (3), des 1-Cyan-isothiochromans (4), des Isothiochromansulfons (5) und ihrer Derivate und der Ersatz von Sauerstoff durch Schwefel bzw. die SO_2-Gruppe[7] wurde an Hand der von B.Unterhalt[2], R.Priesner[3] und K.Lindenberg[4] synthetisierten Produkte getestet.

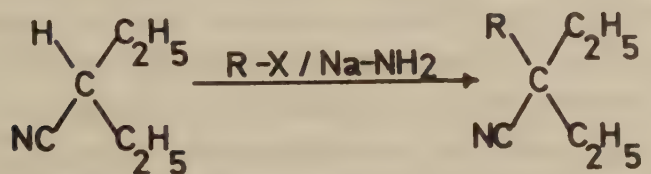


5) R.A.Hardy jr. and M.G.Howell, Synthetic Analgetics with Morphine-like Actions, in de Stevens, Analgetics, S. 180, Academic Press, New York London, 1965
6) F.Hauschild, Pharmakologie und Grundlagen der Toxikologie, Leipzig 1961
7) F.P.Doyle and M.D.Mehta, Antitussives, in N.J.Harper and A.B.Simmonds Advances in Drug Research, S. 129, Academic Press, New York London, 1964

Natriumamid hat sich bei der Reaktion der C-H-aciden Nitrile (1, 3, 4) und des Sulfons (5) als basisches Kondensationsmittel bewährt[1,2,3,4]. Seine leichte Handhabbarkeit war durch die Verwendung einer 30-prozentigen Benzol-Suspension gegeben. Abgesehen von der Einführung basischer Seitenketten mit ß-halogenierten Alkylaminen versuchte R.Priesner[3] auch einfache Alkylierungen von 1-Cyan-isochroman (3) mit Methyljodid, Äthyljodid und Chlormethyl-methyl-äther durchzuführen, hatte jedoch keinen Erfolg, obwohl Umsetzungen mit Allylchlorid und Benzylchlorid zu den gewünschten Alkylierungsprodukten führten. Auch eine Acylierung des 1-Cyan-isochromans (3) gelang R.Priesner[3] nicht. Meine Aufgabe war es, diese Ergebnisse zu überprüfen.

2.1. Alkylierung von 1-Cyan-isochroman und 4,4-Dimethyl-1-cyan-isochroman am C-1

R.Priesner[3] stützte sich bei seiner Versuchsdurchführung auf Untersuchungen von K.Ziegler und H.Ohlinger[8] am Diäthylacetonitril (6). Auf Grund ihrer ausführlichen



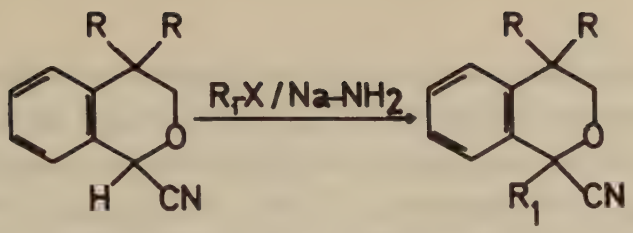
6

8) K.Ziegler u. H.Ohlinger, Liebigs Ann.Chem. 495, 94 (1932)

Studien kommen diese Autoren zu dem Schluß, daß eine Alkylierung von Diäthylacetonitril in Gegenwart von Natriumamid nur gelingt, wenn alle drei Komponenten - Diäthylacetonitril, Alkylhalogenid und Natriumamid - gleichzeitig vorhanden sind. Dieser Effekt ist ihrer Ansicht nach nicht mit dem Auftreten einer echten Metallverbindung des Nitrils erklärbar. In Anlehnung an diese Beobachtungen hat R.Priesner[3] seine Versuche so ausgeführt, daß alle drei Komponenten - 1-Cyan-isochroman, Alkylierungsmittel und Natriumamid - gleichzeitig zusammengegeben und dann mehrere Stunden unter Rückfluß erwärmt wurden. Um die unter diesen Voraussetzungen mißlungenen Versuche nachzuarbeiten, schien es mir ratsam, das Verhalten von 1-Cyan-isochroman Natriumamid gegenüber zu untersuchen[9]. Erhitzte ich 1-Cyan-isochroman (3) mit überschüssigem Natriumamid in Benzol, so trat nach kurzer Zeit plötzlich Ammoniakentwicklung ein. Ließ man auf die dabei entstandenen, dunklen Reaktionsprodukte ein Alkylhalogenid einwirken, so lösten sich diese je nach der Reaktivität des Alkylierungsmittels mehr oder weniger schnell auf. Die Aufarbeitung der Ansätze führte zu den in 1-Stellung alkylierten Produkten. Auf diese Weise konnten die in Tabelle 1 aufgeführten Verbindungen erhalten werden, wobei die Auswahl der Homologen in Hinblick auf die noch zu besprechende kernresonanzspektroskopische Untersuchung erfolgte. Dieses Verfahren erwies sich für

---

9) R.Schweitzer, Diplom-Arbeit Marburg 1967



Bez.	R_1=	R=	Sdp.(°C/Torr)	Fp.(°C)	n_D(T(°C))	Ausb.(%)
7	CH_3	H	76-83/0,01		1,5304 (20,5)	21
8	C_2H_5	H	80-87/0,01		1,5262 (22,5)	35
9	n-C_3H_7	H	95-98/0,01		1,5211 (21)	38
10	i-C_3H_7	H	100-103/0,01		1,5226 (21,5)	11
11	CH_3-O-CH_2	H	100-105/0,01	61-63		26
12	C_2H_5-O-CH_2	H	113-121/0,01		1,5200 (20,5)	15
13	CH_3-S-CH_2	H	122-127/0,01		1,5692 (21)	22
14	C_2H_5-S-CH_2	H	130-135/0,01		1,5580 (21)	19
19	CH_3	CH_3		83		39
20	C_2H_5	CH_3		60-63		36
21	i-C_3H_7	CH_3		60-61		25
22	C_6H_5-CH_2	CH_3		79-80		35
23	CH_3-O-CH_2	CH_3	116-121/0,01		1,5193 (22)	25
24	C_2H_5-O-CH_2	CH_3	120-125/0,01		1,5086 (25)	7
25	CH_3-S-CH_2	CH_3	140-145/0,01		1,5526 (23)	12

abelle 1

die Charakterisierung der niederen Homologen als besonders günstig. Ausgangs- und Endprodukt unterscheiden sich in der C-H-N-Analyse nur wenig und die zur Aufarbeitung angewandte Destillation im Feinvakuum hat nur einen geringen Trenneffekt bei den farblosen, viskosen Reaktionsprodukten. Zu erkennen ist die Entstehung der Alkylierungsprodukte aber sehr schön an den Signalen der eintretenden Alkylkette sowie an dem Verschwinden des Signals für das Proton am C-1.

Durch einfache Variation der Versuchsanordnung war es also möglich, die von R.Priesner vergeblich gesuchten Methyl- und Äthylderivate des 1-Cyan-isochromans darzustellen. Die Alkylierungen mit ß-Halogenalkylaminen konnte unter Priesners Bedingungen nur gelingen, weil, wie O.Eisleb[10] schon beobachtete, die ß-Halogenalkylamine gegen Natriumamid und entstehendes Ammoniak unterhalb 100° C völlig stabil sind. Dieses gilt aber nicht für Methyl- und Äthyljodid, die bekanntermeise mit Ammoniak zu den entsprechenden Aminen reagieren[11, 12]. Daher ist es von Vorteil, nach Entwicklung des Ammoniaks aus dem Nitril (3) und Natriumamid in der Hitze das Reaktionsgemisch noch einige Zeit bei Raumtemperatur mit trockenem Stickstoff zu behandeln, um den größten Teil des Ammoniaks zu vertreiben, zumal neben der Konkurrenzreaktion mit dem Ammoniak die dabei freiwerdende Säure das Carbanion zersetzt.

---

10) O.Eisleb, Ber.dtsch.chem.Ges. 74, 1438 (1941)
11) A.W.Hofmann, Liebigs Ann.Chem. 79, 19 (1851)
12) Methoden der organ.Chemie (Houben-Weyl), 4.Aufl. Bd. XI/1, S.74, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1957

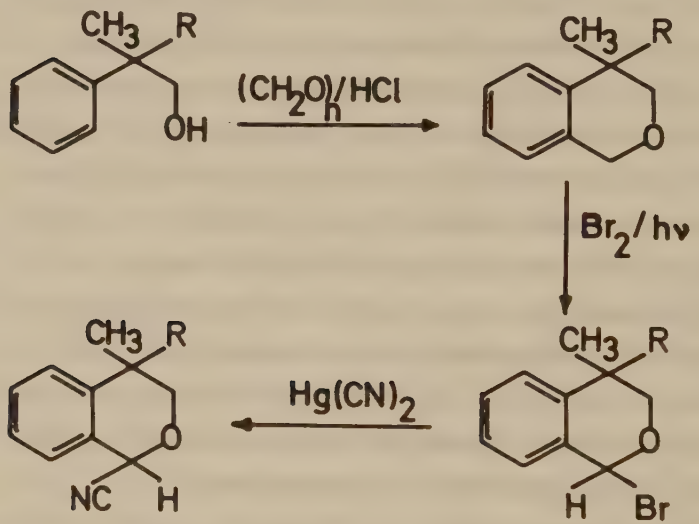
Welche Bedeutung der Konkurrenzreaktion zukommt, lehrt die Alkylierung mit α-Halogenäthern. Selbst bei 90-minütigem Durchleiten von Stickstoff nach der Carbanionbildung entstanden beim Zutropfen der α-halogenierten Äther wegen deren großer Reaktivität Ammonchloridnebel. Ausgehend vom Chlormethyl-methyl-äther erhielt ich auf diese Weise kristallines 1-Methoxymethyl-1-cyan-isochroman (11). Auch diese Synthese war R.Priesner[3] nicht gelungen. Um zu weiteren Derivaten in dieser Reihe zu kommen, wurden noch Alkylierungen mit Chlormethyl-äthyl-äther und mit den beiden Schwefelanaloga Chlormethyl-methyl-sulfid und Chlormethyl-äthyl-sulfid durchgeführt. Die entstandenen Produkte waren viskose, im Feinvakuum destillierbare Flüssigkeiten. Ihre Struktur ist durch NMR-Spektren gesichert und ihre physikalischen Daten in Tabelle 1 wiedergegeben.

Für die Interpretation der NMR-Spektren benötigte ich in 4-Stellung substituierte Isochromanderivate und zwar mit Resten, die möglichst klein waren und keine Kopplung zu den Protonen am C-3 zeigten. Es bot sich hierzu das 1-Brom-4,4-dimethyl-isochroman (15)[13] an, das mit Quecksilber(II)cyanid zum kristallinen 4,4-Dimethyl-1-cyan-isochroman (16) reagierte. Auf dem gleichen Weg sollte 4-Methyl-1-cyan-isochroman (18) hergestellt werden. Als Ausgangsprodukt diente 4-Methyl-isochroman[14]. Das Rohprodukt seiner Photobromierung (17) wird mit Quecksilber(II)-cyanid umgesetzt und das 4-Methyl-1-cyan-isochroman (18)

---

13) C. van der Stelt, P.S.Hofman and Th.Nauta, Recueil Trav.chim.Pays-Bas Nr.5, 633 (1965)
14) P.Maitte, C.R.hebd.Séances Acad.Sci. 239, 1508 (1954)

nach Destillation im Feinvakuum in kristalliner Form erhalten. Unter den gleichen Bedingungen ließ sich auch das 3-Methyl-1-cyan-isochroman darstellen.



R = CH_3 16 R = CH_3 15

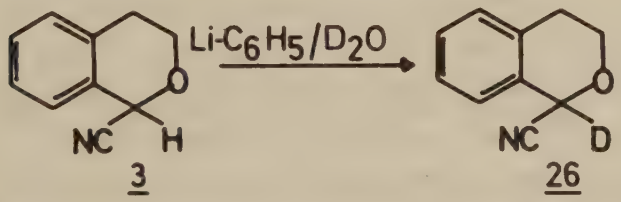
R = H 18 R = H 17

In Analogie zu den Alkylierungen am 1-Cyan-isochroman konnte ich durch Erhitzen des 4,4-Dimethyl-1-cyan-isochromans (16) mit Natriumamid in Benzol Ammoniak abspalten und in anschließenden Alkylierungen das Methyl-, Äthyl-, Isopropyl- und Benzylderivat des 4,4-Dimethyl-1-cyan-isochromans (16) als kristalline Produkte isolieren. Die Schmelzpunkte sind der Tabelle 1 zu entnehmen, die NMR-Spektren stehen mit den angenommenen Strukturen in Einklang.

(Abb. 8, 9, 10). Ferner gelangen Umsetzungen mit Chlormethyl-methyl-äther, Chlormethyl-äthyl-äther und Chlormethyl-methyl-sulfid. Sie führten zu viskosen Flüssigkeiten (23, 24, 25).

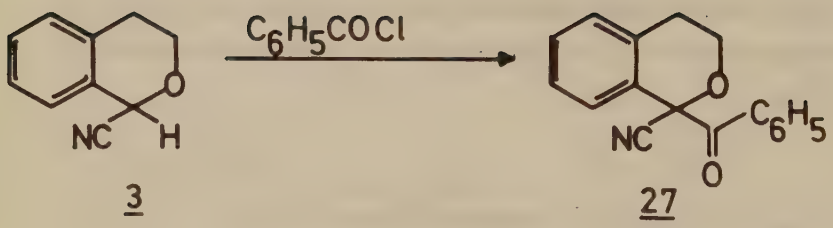
2.2. Acylierung von 1-Cyan-isochroman am C-1

Da die Alkylierung des 1-Cyan-isochromans (3) und des 4,4-Dimethyl-1-cyan-isochromans (16) anscheinend allgemein durchführbar ist, sollte auch noch die bisher nicht geglückte Acylierung untersucht werden. Eine direkte Übertragung der Versuchsanordnung der Alkylierungsreaktion schlug jedoch fehl. An Stelle von Natriumamid setzte ich deshalb Phenyllithium ein. Bei der Umsetzung entstand ein

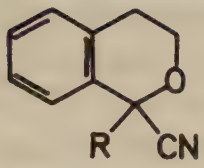


3 26

feiner, gelber Niederschlag, der mit schwerem Wasser hydrolysiert, das am C-1 deuterierte 1-Cyan-isochroman (26) ergab, dessen Kernresonanzspektrum auf ein zu 80 % deuteriertes Produkt hinwies[9]. Wurde das Carbanion in anschließenden Versuchen mit Benzoylchlorid in ätherischer Lösung bei -10° C umgesetzt, so ließ sich 1-Benzoyl-1-cyan-isochroman



(27) in kristalliner Form isolieren. Ausführliche Versuche[9] zeigten, daß es möglich ist, auch das mit Natriumamid erzeugte Carbanion zu acylieren. Dabei wurden 1-Cyan-isochroman und Benzoylchlorid in Gegenwart von Natriumamid in unterschiedlichen Konzentrationsverhältnissen umgesetzt. Die Versuche führten zu folgenden Ergebnissen: Benzoylchlorid reagiert bevorzugt mit überschüssigem Natriumamid zu Benzamid bzw. Tribenzoylamid, eine Benzoylierung des 1-Cyan-isochromans gelingt nur bei einem großen Überschuß an Benzoylchlorid. Versuche 1-Cyan-isochroman durch andere Acylreste am C-1 zu substituieren, wurden mit Pivalinsäurechlorid, Diäthylcarbamoylchlorid und Chlorameisensäuremethylester durchgeführt, wobei Phenyllithium als Kondensationsmittel diente (Tab. 2).



Bez.	R=	Schmp.(°C)	ν C=O (KBr-Preßling)	
			$\tilde{\nu}$(cm^{-1})	$\lambda(\mu)$
27	C_6H_5-CO	83 - 84	1681	5.95
28	$(CH_3)_3$C-CO	72 - 73	1709	5.85
29	CH_3-O-CO	73 - 75	1748	5.72
30	$(C_2H_5)_2$N-CO	118	1639	6.10

Tabelle 2

2.3. Hydrolyse C-1 substituierter 1-Cyan-isochromane

B.Unterhalt[2], R.Priesner[3] und K.Lindenberg[4] konnten zeigen, daß die Verseifung der am C-1 substituierten 1-Cyan-isochromane und 1-Cyan-isothiochromane sowohl zu den Carbonsäuren als auch zu den Amiden bei einem großen Teil der Versuche mißlingt. Sie vermuteten sterische Gründe für das Ausbleiben der Reaktion. Da die Hydrolyseversuche mit wenigen Ausnahmen an C-1 aminoalkylierten

1-Cyan-isochromanen und 1-Cyan-isothiochromanen durchgeführt wurden, erschien es mir wichtig, das Reaktionsverhalten der am C-1 acylierten 1-Cyan-isochromane zu untersuchen.

Erhitzt man 1-Benzoyl-1-cyan-isochroman (27) in alkalischer, äthanolischer Wasserstoffperoxidlösung für 1 Stunde, so kann man nach dem Aufarbeiten Benzoesäure als Spaltprodukt isolieren. Auch die Hydrolyse in heißer, schwefelsaurer Lösung führt zur Abspaltung von Benzoesäure. Dagegen gewinnt man beim Erwärmen für 7 Stunden auf 100° C sowohl in konzentrierter Salzsäure als auch in einer Mischung aus konzentrierter Salzsäure und Eisessig das Ausgangsprodukt zurück. Hydrolysiert man 1-Methylmercaptomethyl-1-cyan-isochroman (13) in 66-prozentiger Schwefelsäure oder in einem Gemisch von konzentrierter Salzsäure und Eisessig, so tritt sofort der Geruch von Blausäure auf und es kommt zur Violettfärbung des Ansatzes.

1-Benzoyl-1-cyan-isochroman und 1-Methylmercaptomethyl-1-cyan-isochroman scheinen empfindlicher gegen Säuren und Basen zu sein als die von B.Unterhalt[2], R.Priesner[3] und K.Lindenberg[4] dargestellten 1-Alkyl- und 1-Aminoalkyl-1-cyan-isochromane und -isothiochromane.

In der Literatur ist die Umwandlung von Nitrilen in Amide unter Bedingungen die normalerweise zu Imidoestern führen an stark elektronegativsubstituierten Acetonitrilen beschrieben[15]. Diese Reaktion sollte eine schonende

---

15) W.Steinkopf und W.Malinowski, Ber.dtsch.chem.Ges. 44, 2898 (1911)

Methode zur Verseifung der gegen hydrolytische Einflüsse sehr empfindlichen 1-Acyl-1-cyan-isochromane und des 1-Methoxymethyl-1-cyan-isochromans bieten. Löst man 1-Cyan-isochroman-1-carbonsäuremethylester (29)in Äther-Methanol und leitet unter Kühlung Chlorwasserstoff ein, so kommt es zur Selbsterwärmung. Man engt nach 2 Stunden den Ansatz ein und isoliert ein kristallines Produkt, das einen um 100° C höheren Schmelzpunkt hat als das

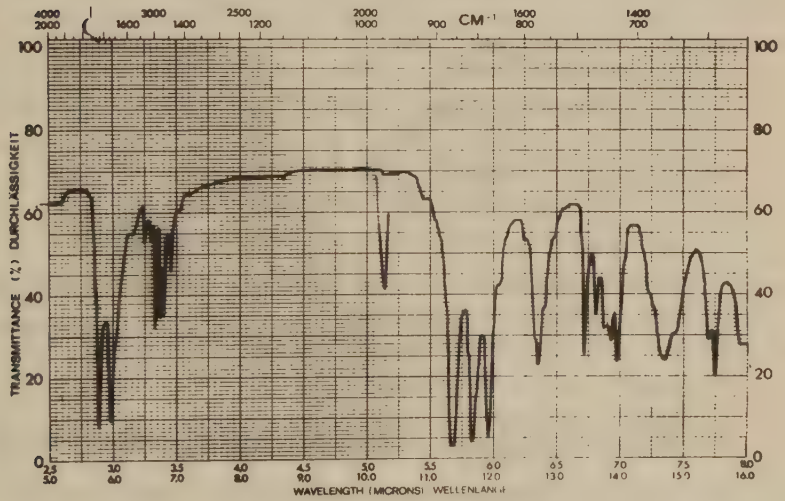
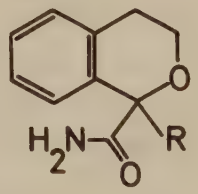


Abb. 1 IR-Spektrum des 1-Methoxycarbonyl-isochroman-1-carbonsäureamids (31), KBr-Preßling, Bereich 4000 - 1250 cm^{-1} (2,5 - 8,0 µ)

Ausgangsprodukt. Die Banden des Infrarotspektrums (Abb. 1) bei 3460 cm^{-1} (2,89 µ), 3356 cm^{-1} (2,98 µ), 1764 cm^{-1} (5,67 µ), 1715 cm^{-1} (5,83 µ), 1678 cm^{-1} (5,96 µ) lassen

neben einer Estergruppe ein primäres Amid vermuten. Die Elementaranalyse bestätigt, daß es sich bei der isolierten Substanz um 1-Methoxycarbonyl-isochroman-1-carbonsäureamid (31) handelt. Die Reaktion konnte auf 1-Benzoyl-, 1-Pivaloyl- und 1-Methoxymethyl-1-cyan-isochroman ausgedehnt werden. Die Amide wurden bis auf 1-Methoxymethyl-isochroman-1-carbonsäureamid in guten Ausbeuten isoliert.
Die Struktur der Amide ist durch Infrarotspektren gesichert (siehe Tabelle 3). Sie zeigen neben der C=O-Valenzschwingung



Bez.	R=	ν N-H $\tilde{\nu}$(cm^{-1})	λ(µ)	Amid I $\tilde{\nu}$(cm^{-1})	λ(µ)	Amid II $\tilde{\nu}$(cm^{-1})	λ(µ)	ν C=O Substituent $\tilde{\nu}$(cm^{-1})	λ(µ)
31	CH_3-O-CO	3460 3356	2.89 2.98	1715	5.83	1678	5.96	1764	5.67
32	C_6H_5-CO	3448 3413	2.90 2.93	1695	5.90	1695	5.90	1695	5.90
33	$(CH_3)_3$C-CO	3484 3356	2.87 2.98	1689	5.92	1689	5.92	1715	5.83
34	CH_3-O-CH_2	3472 3356	2.88 2.98	1712	5.84	1675	5.97		

Tabelle 3: Infrarot-Spektren, gemessen als KBr-Preßlinge

der Ausgangsprodukte, die man der Tabelle 2 entnimmt, noch die Banden der primären Amide. Bei 3400 - 3500 cm^{-1} (2,94-2,86 µ) beobachtet man bei allen Verbindungen die asymmetrische und symmetrische NH-Valenzschwingung der NH_2-Gruppe. Bei 3050 - 3200 cm^{-1} (3,28 - 3,13 µ) tauchen mit unterschiedlicher Intensität die Banden der assoziierten NH_2-Gruppe auf. Die Amidbanden I und II entnimmt man dem Spektrum des 1-Methoxymethyl-isochroman-1-carbonsäureamids (Tab. 3). Sie finden sich in allen Spektren wieder. Bei 33 fallen sie zusammen und bei 32 überlagern sie sich zusätzlich mit der C=O-Valenzschwingung des Benzoylrestes[16a,16b]. Verseift man 1-Benzoyl-isochroman-1-carbonsäureamid in heißer 66-prozentiger Schwefelsäure oder in heißer äthanolischer Kalilauge, so isoliert man nach dem Aufarbeiten Benzoesäure. Ferner gelingt es nicht, 1-Methoxycarbonyl-isochroman-1-carbonsäureamid (31) mit methanolischer Ammoniaklösung in das Dicarbonsäurediamid zu überführen. Beim Erhitzen von 31 in methanolischer Kalilauge wird die Substanz zur Isochroman-1-carbonsäure[3] abgebaut.

2.4. Reduktion C-1 substituierter 1-Cyan-isochromane

Nachdem die Isochroman-1-carbonsäureamide in günstigen Ausbeuten gewonnen werden konnten, blieb noch die Frage nach den Reduktionsprodukten der 1-Alkyl-1-cyan-isochromane und der 1-Acyl-1-cyan-isochromane offen. Die Reduktion mit

---

16a) Anmerkung: Die Lage von Amidbanden unterliegt starken Schwankungen und ist konzentrationsabhängig, daher ist eine sichere Zuordnung hier nicht möglich.

16b) L. Bellamy, Ultrarot-Spektrum und chemische Konstitution, 2. Aufl., S. 154-165, D.Steinkopf Verlag, Darmstadt 1966

Lithium-aluminium-hydrid führt bei den 1-Alkyl-1-cyan-isochromanen in glatter Reaktion zu den entsprechenden Aminen. Da 1-Aminomethyl-1-methoxymethyl-isochroman (35) und 1-Aminomethyl-methylmercaptomethyl-isochroman (36) im Feinvakuum destillierbare Flüssigkeiten sind und sich in der Elementaranalyse nur wenig von ihren Ausgangsprodukten unterscheiden, ist die NMR-Spektroskopie das Mittel der Wahl, um ihr Entstehen sicher nachzuweisen. Die NMR-Spektren des 1-Methoxymethyl-1-cyan-isochromans (Abb. 14) und des 1-Methylmercaptomethyl-1-cyan-isochromans (Abb. 15) zeigen neben den Protonensignalen des aromatischen Restes bei 7,2 ppm noch eine Multiplettstruktur für die beiden CH_2-Gruppen des hydrierten Ringes bei 2,5 - 4,3 ppm[17]. Für die CH_2-Gruppe des Methoxymethyl- und des Methylmercaptomethylrestes wird ein AB-Spektrum bei 3,75 ppm bzw. 3,15 ppm

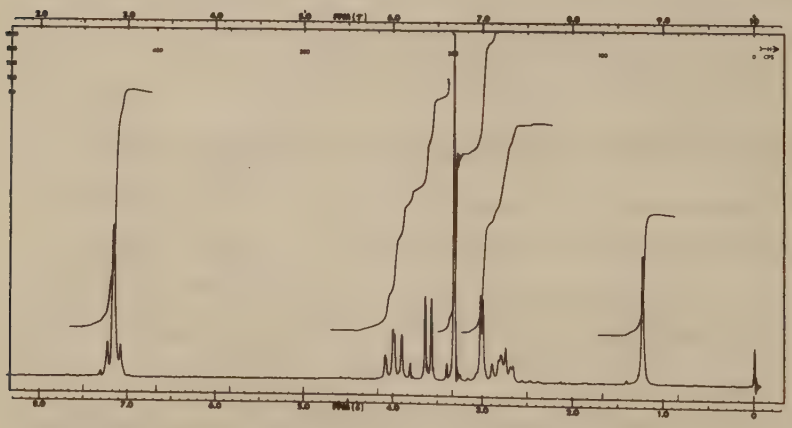


Abb. 2 NMR-Spektrum des 1-Aminomethyl-1-methoxymethyl-isochromans (35) in $CDCl_3$

17) Anmerkung: Alle Angaben in ppm sind auf die δ Skala bezogen, TMS als interner Standard

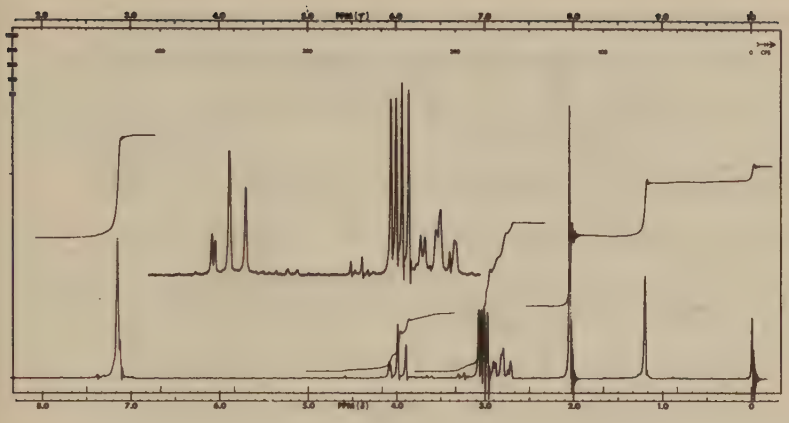
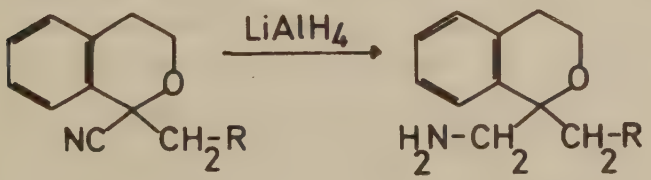


Abb. 3 NMR-Spektrum des 1-Aminomethyl-1-methylmercapto-methyl-isochromans (36) in $CDCl_3$

abgebildet. Die endständige CH_3-Gruppe ergibt in beiden Fällen ein scharfes Singulett. Bei den Hydrierungsprodukten kommt als weiteres Strukturelement die C-1 ständige Amino-methyl-Gruppe hinzu. Sie ergibt sowohl für 35 als auch 36



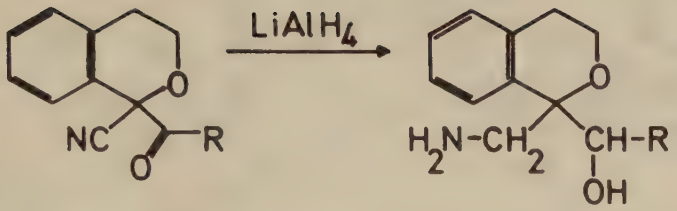
R = O-CH_3 35

R = S-CH_3 36

R = CH_3 + HCl 37

ein AB-Spektrum für die Methylenprotonen bei 3,0 ppm (Abb. 2, Abb. 3). Die Elektronegativität der Heteroatome N,O,S beeinflußt die Lage der beiden CH_2-Gruppen am C-1 im Sinne der hier getroffenen Zuordnung, die bei 36 nicht eindeutig sein kann. Die AB Spektren überlagern sich mit den C-4 Protonen des Isochromangerüstes, deswegen können die Kopplungskonstanten und chemischen Verschiebungen nicht angegeben werden. Die Protonen des primären Amins werden bei 1,2 ppm (Abb. 3) und 1,22 ppm (Abb. 2) abgebildet. 1-Aminomethyl-1-äthyl-isochroman wurde in Form seines Hydrochlorides (37) isoliert.

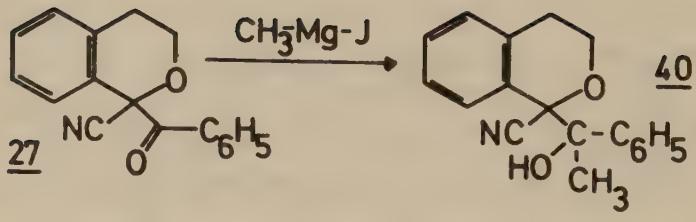
Zu interessanten Verbindungen sollte die Reduktion der 1-Acyl-1-cyan-isochromane mit Lithium-aluminium-hydrid führen. Hier sind γ-Aminoalkohole zu erwarten, wenn neben der Nitrilgruppe auch die Ketogruppe reduziert wird. Die Reduktion von 1-Benzoyl-1-cyan-isochroman und 1-Pivaloyl-1-cyan-isochroman verläuft im erwarteten Sinne und es gelingt die Aminoalkohole 38 und 39 in kristalliner Form zu isolieren. Ihre Struktur steht mit den Infrarotspektren in Einklang. In beiden Fällen deutet eine Absorption bei 3000 - 3500 cm^{-1} (3,33 - 2,86 μ) und das Fehlen einer Absorption im Bereich der C=O-Valenzschwingung auf die vermuteten Produkte. Das unsubstituierte 1-Aminomethyl-1-hydroxymethyl-isochroman ist von K.Lindenberg[4] durch Reduktion von 1-Hydroxymethyl-1-cyan-isochroman hergestellt worden.



R = C_6H_5 38

R = $C(CH_3)_3$ 39

Eine weitere Möglichkeit zu Reduktionsprodukten der 1-Acyl-1-cyan-isochromane zu gelangen, ist ihre Umsetzung mit Grignardreagenzien. B.Unterhalt und R.Priesner haben die Reaktion von 1-Aminoalkyl-1-cyan-isochroman und 1-Aminoalkyl-1-cyan-isothiochroman mit Alkylmagnesiumhalogeniden untersucht und eine äußerst geringe Reaktivität der Nitrilgruppe gegenüber Äthylmagnesiumjodid beobachtet. Nur unter verschärften Bedingungen konnten sie Ketimide isolieren. Es sollte nach ihren Beobachtungen möglich sein, ein Carbanion an die Ketogruppe anzulagern, ohne daß ein Angriff an der Nitrilgruppe erfolgt. Methylmagnesiumjodid greift sowohl in äquivalenter Menge als auch im Überschuß nur die Ketogruppe von 27 an. Die Struktur des Alkohols 40 wird durch das Infrarotspektrum bestätigt. Im Bereich der C=N und C=O Valenzschwingung ist keine charakteristische Absorption festzustellen,



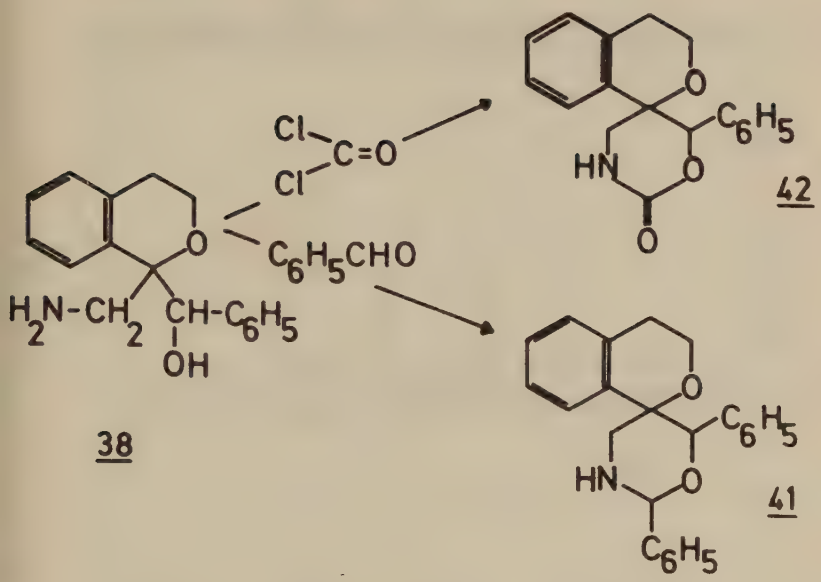
dafür findet man bei 3400 cm^{-1} (2,94 μ) eine intensive Bande der assoziierten OH-Gruppe.

2.5. Ringschlußreaktionen mit Reduktionsprodukten C-1 acylierter 1-Cyan-isochromane

γ-Aminoalkohole bieten die Möglichkeit durch Ringschlußreaktionen zu Oxazinderivaten zu gelangen[18]. So war es K.Lindenberg[4] bereits gelungen 1-Aminomethyl-1-hydroxymethyl-isochroman durch Reaktion mit Aldehyden in die entsprechenden Spiroverbindungen umzuwandeln. Ein ähnliches Reaktionsverhalten sollte der Aminoalkohol 38 zeigen. Erhitzt man 38 mit Benzaldehyd in benzolischer Lösung am Wasserabscheider, so isoliert man nach dem Einengen des Lösungsmittels 41 in farblosen Kristallen. Ein ähnlicher Ringschluß gelingt mit 38 und Phosgen in Gegenwart von wäßriger Lauge. Der cyclische Carbaminsäureester 42 fällt in kristalliner Form an.

---

18) G.Fodor, J.Stephanovsky und B.Kurtev, Chem.Ber. 100, 3069 (1967)



2.6.1. Protonensignale des Heterocyclus in 1-Cyan-isochroman, 4,4-Dimethyl-1-cyan-isochroman und ihren C-1 Substitutionsprodukten[17].

R.Priesner[3] hat zur Klärung der Struktur einzelner von ihm erhaltener Isochromanderivate die Kernresonanzspektroskopie herangezogen. Gegen einige seiner Schlußfolgerungen kamen mir Bedenken, so daß eine Untersuchung auf breiterer Basis wünschenswert erschien. In Abbildung 4 ist das Spektrum des Isochromans wiedergegeben, in Abbildung 5 das des 1-Cyan-isochromans.

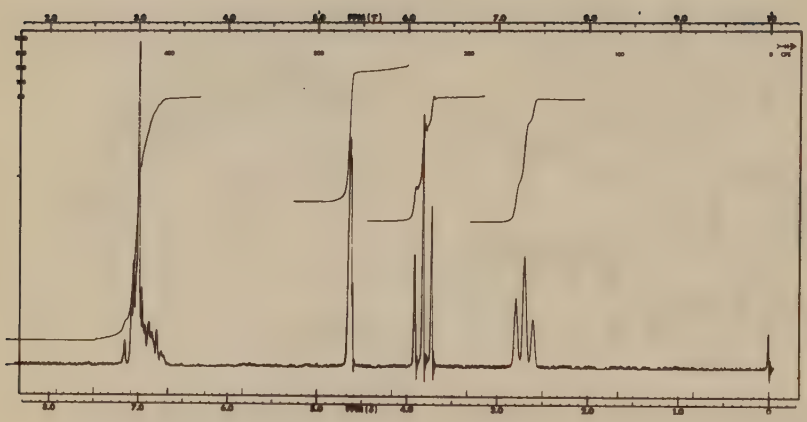


Abb. 4 NMR-Spektrum des Isochromans in $CDCl_3$

Das Signal bei 5,55 ppm des 1-Cyan-isochromans mußte nach dieser Gegenüberstellung dem Proton am C-1 zuzuordnen sein. Der Beweis ließ sich durch Deuterierung am C-1 erbringen. Das Spektrum zeigt bei 5,55 ppm nur noch eine schwache Resonanz, aus der auf eine Deuterierung von etwa 80 % zu schließen ist[9]. Die Nitrilgruppe bedingt eine Verschiebung des Signals um 0,9 ppm. Von den beiden Signalgruppen um 4,0 bzw. 2,8 ppm ist die erste mit großer Wahrscheinlichkeit den Protonen am C-3 zuzuordnen, weil sich der Einfluß des α-ständigen Heteroatoms im Sinne einer Verschiebung zu kleinem Feld auswirken wird. Damit wäre die Gruppe um 2,8 ppm den Protonen am C-4 zuzuordnen.

Das Spektrum des Isochromans zeigt die Signale der Protonen am C-3 und am C-4 als Tripletts. Beim 1-Cyan-

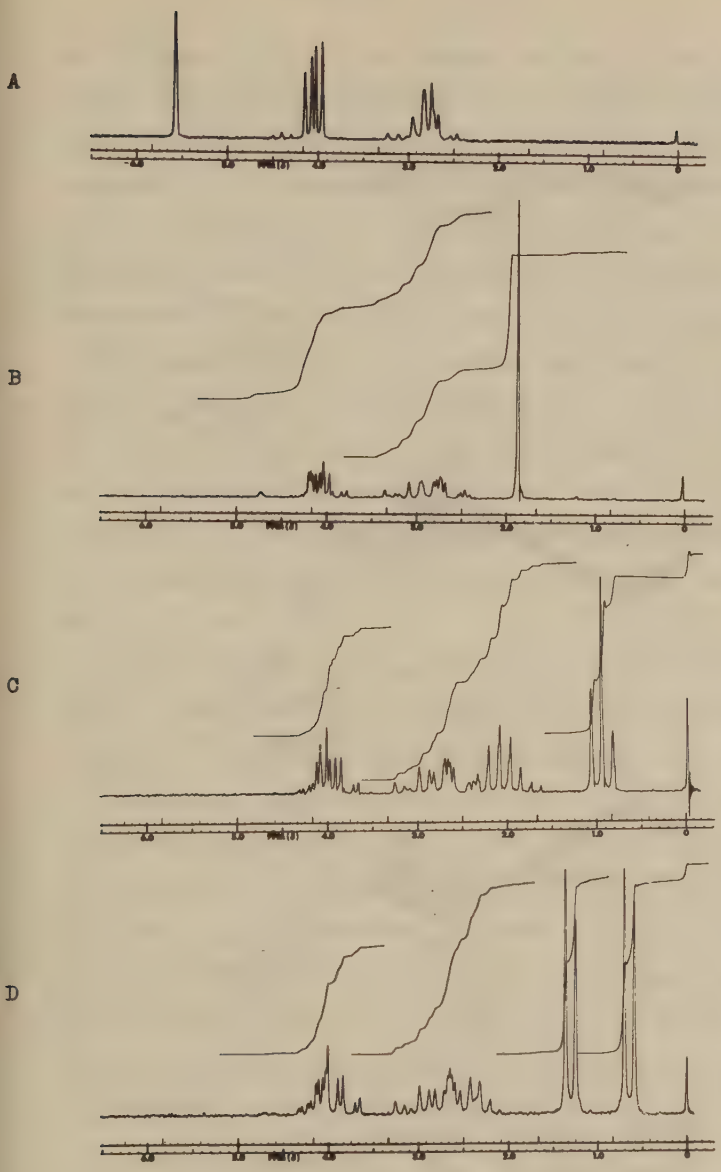
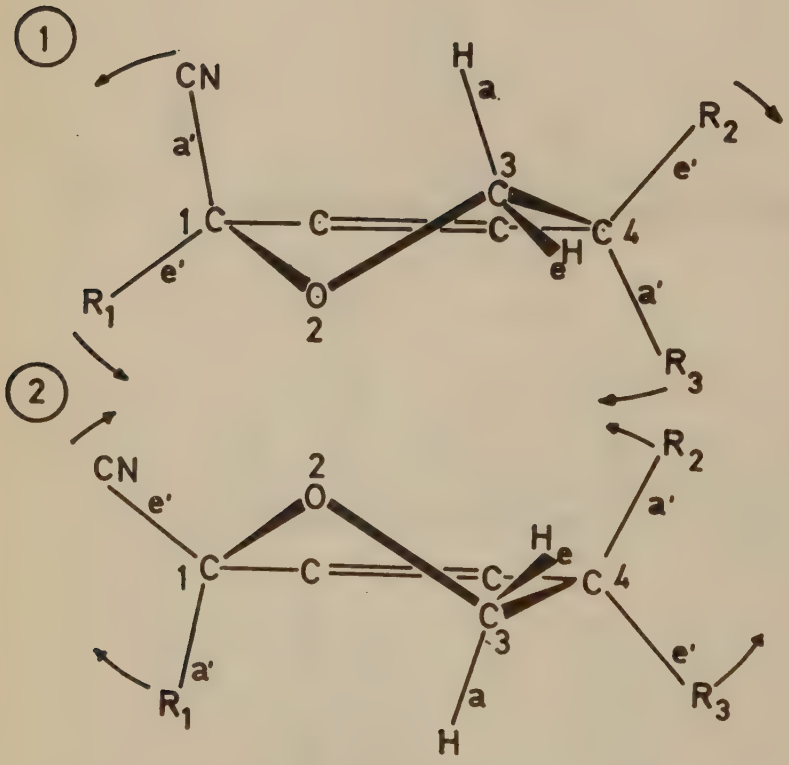


Abb. 5 NMR-Spektren, gemessen in $CDCl_3$, im Bereich von 0-6,5 ppm
A) 1-Cyan-isochroman (3)
B) 1-Methyl-1-cyan-isochroman (7)
C) 1-Äthyl-1-cyan-isochroman (8)
D) 1-Isopropyl-1-cyan-isochroman (10)



R_1= H	R_2= H	R_3= CH_3	18
R_1= H	R_2= H	R_3= H	3
R_1= H	R_2= R_3	R_3= CH_3	16

Abb. 6

isochroman beobachtet man hingegen an Stelle der einfachen Tripletts zwei Multipletts um 4,0 und 2,8 ppm. Eine Erklärung dafür bringt eine Betrachtung der Dreiding-Modelle[19], die perspektivisch gezeichnet in Abbildung 6 wiedergegeben sind. Für Tetralin wird in Analogie zu Cyclohexen die sogenannte Halbsesselform angenommen[20]. Auch beim Isochroman läßt sich eine solche Halbsesselform vermuten. Die Abbildung 6 zeigt das Dreiding-Modell des Isochromans bzw. seiner Derivate. Das Molekül wird in X-Richtung betrachtet, was zu der abgebildeten Projektion führt. Durch die Ausbildung der Halbsesselform gibt es quasi-äquatoriale (e') und quasi-axiale (a') Stellungen für die Substituenten am C-1 und C-4.

Beim Isochroman sind die Konformationen 1 und 2 (Abb. 6) energiegleich. Sie können sich durch Umklappen ineinander umwandeln. Dabei unterliegen die am C-3 und C-4 gebundenen Protonen einem wahrscheinlich raschen Austausch ihrer Position und spalten sich auf Grund ihrer gemittelten chemischen Verschiebung in 2 Tripletts auf (Abb. 4). Substituierte Isochromane bevorzugen eine Konformation und wandeln sich nicht in dem Maße um wie das unsubstituierte Produkt. Hier führen die einzelnen Protonen auf Grund ihrer unterschiedlichen chemischen Verschiebung zu komplizierten Aufspaltungen.

---

19) A.S. Dreiding, Helv.chim.Acta 42, 1339 (1959)
20) E.L.Eliel, Stereochemie der Kohlenstoffverbindungen, S. 291, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr. 1966

Ein Vergleich der Spektren (Abb. 5) von 1-Cyan-isochroman, 1-Methyl-1-cyan-isochroman, 1-Äthyl-1-cyan-isochroman und 1-Isopropyl-1-cyan-isochroman lehrt, daß mit der Veränderung der Substituenten auch eine Änderung in der Multiplettstruktur der C-3 und C-4 Protonen einhergeht. Ein induktiver Effekt, der in der Reihe der gewählten Substituenten äußerst schwach ist, scheidet über die Entfernung von mehreren Bindungen aus. Es bleibt nur noch die Annahme eines sterischen Effektes als ausreichender Grund für die Veränderung der Struktur des Spektrums übrig.

Falls eine chemische Verschiebung für quasi-axiale und quasi-äquatoriale Lage am C-4 zwischen substituiertem und unsubstituiertem 1-Cyan-isochroman (3) eintritt, dann

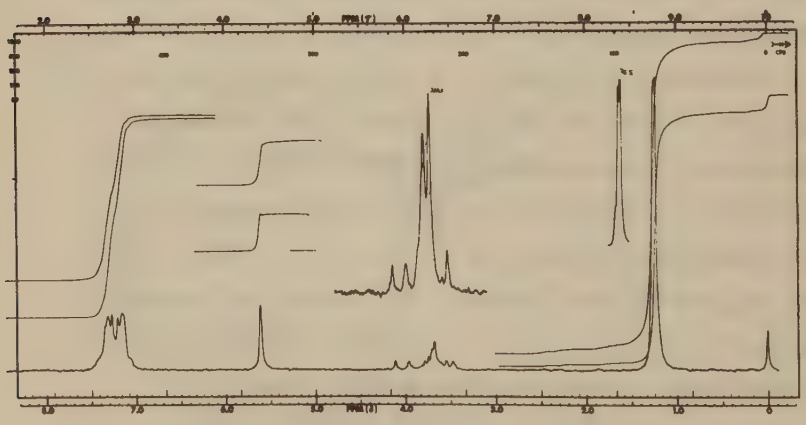


Abb. 7 NMR-Spektrum des 4,4-Dimethyl-1-cyan-isochromans (16) in $CDCl_3$

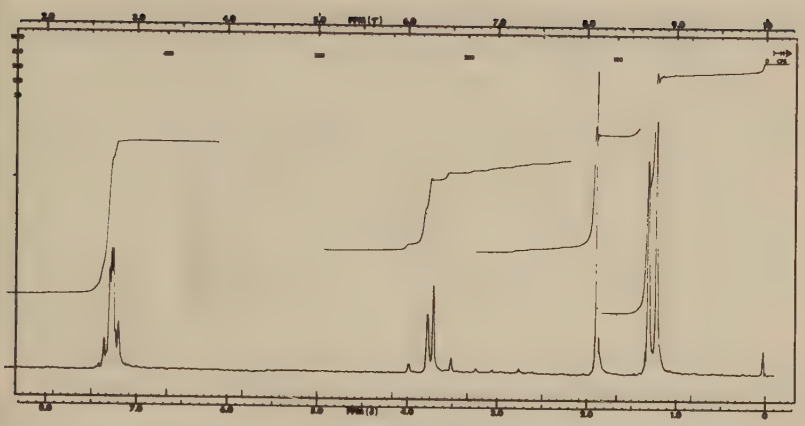


Abb. 8 NMR-Spektrum des 1,4,4-Trimethyl-1-cyan-isochromans (19) in $CDCl_3$

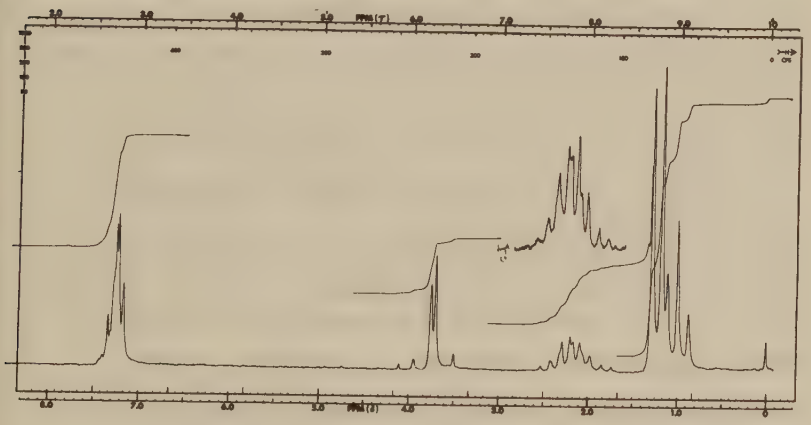


Abb. 9 NMR-Spektrum des 4,4-Dimethyl-1-äthyl-1-cyan-isochromans (20) in $CDCl_3$

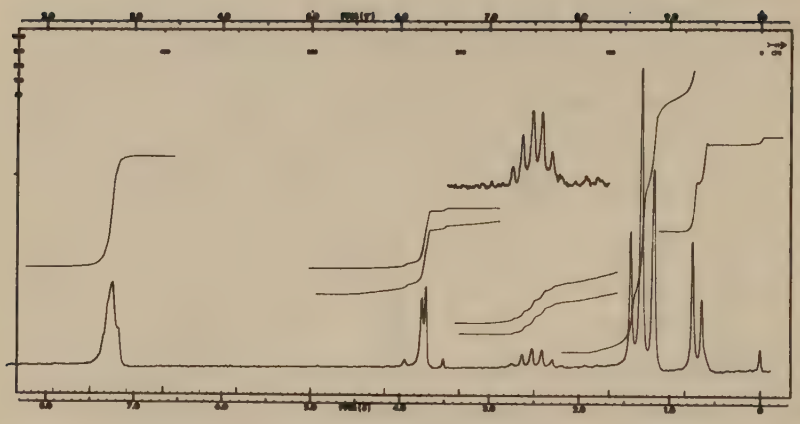


Abb. 10 NMR-Spektrum des 4,4-Dimethyl-1-isopropyl-1-cyan-isochromans (21) in $CDCl_3$

sollte sie mit großer Wahrscheinlichkeit auch am 4,4-Dimethyl-1-cyan-isochroman (16) und seinen Substitutionsprodukten zu beobachten sein. Für dieses System konnte eine Kopplung der C-3 Protonen mit den CH_3 Gruppen am C-4 im Meßbereich 100 Hz. nicht beobachtet werden. Daher sind für die Methylgruppen Singuletts zu erwarten und zwar, falls meine Vermutung zuträfe, getrennte Signale für quasi-axiale und quasi-äquatoriale Anordnung. Die Spektren bestätigen die Annahme. Schon für 4,4-Dimethyl-1-cyan-isochroman (Abb. 7) kommen die beiden Methylgruppen ca. 1,3 Hz. voneinander getrennt zur Beobachtung.

Bez.	R_1=	$\delta_{CH_3a'}$ (Hz.)	$\delta_{CH_3e'}$ (Hz.)	$\delta_{CH_3a'} - \delta_{CH_3e'}$ (Hz.)
16	H	75,5	76,8	1,3
19	CH_3	74,3	79,3	5,0
20	C_2H_5	73,9	79,2	5,3
21	$CH_3-\underset{CH_3}{\overset{CH_3}{\diagdown}}CH$	73,2	79,5	6,3

Tabelle 4

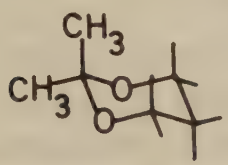
Tabelle 4 kann man die chemische Verschiebung $\delta_{CH_3a'} - \delta_{CH_3e'}$ beider Methylgruppen am C-4 zueinander mit der Änderung der Substituenten am C-1 entnehmen. Sie wurden im Meßbereich 100 Hz. ermittelt, wobei das Signal bei hohem Feld wahrscheinlich der quasi-axialen Methylgruppe zuzuordnen ist. Man sieht, daß die chemische Verschiebung von 1,3 Hz. beim 4,4-Dimethyl-1-cyan-isochroman (16) über 5,0 Hz. bzw. 5,3 Hz. bei der methyl- und äthyl-substituierten Verbindung (19, 20) auf 6,3 Hz. beim 4,4-Dimethyl-1-isopropyl-1-cyan-isochroman (21) ansteigt (Abb. 8, 9, 10)[21].

21) Anmerkung: Die Messungen wurden in 2-molarer Lösung durchgeführt. Sie zeigen den gleichen Verlauf in deuteriertem Chloroform und Tetrachlorkohlenstoff. 1,4,4-Trimethyl-1-cyan-isochroman (19) wurde in $CDCl_3$ in 0,2 - 2,0 molaren Konzentrationen gemessen, wobei ein geringer Abfall der Größe $\delta_{CH_3a'} - \delta_{CH_3e'}$ zu beobachten war.

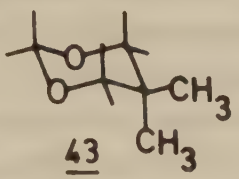
In dieser Betrachtung sind nur Homologe einer Reihe enthalten; Verbindungen deren C-1 ständige Substituenten Heteroatome enthalten, wie 23, 24 und 25, können mit den einfachen Alkylierungsprodukten nicht verglichen werden. Auch die Werte des benzyl-substituierten Produktes (22) bleiben wegen der zusätzlichen Anisotropie des Substituenten unberücksichtigt.

Ohne die Lage der Substituenten am C-1 zu kennen, kann man ihren Einfluß auf die Stereochemie sowohl für ihre quasi-axiale wie quasi-äquatoriale Lage diskutieren. Abbildung 6 zeigt die beiden Konformationen des 4,4-Dimethyl-1-cyan-isochromans (16). Konformer 2 trägt die Nitrilgruppe als quasi-äquatorialen Substituenten und den Wasserstoff in quasi-axialer Lage. Hier ist die 1,3-diaxiale Wechselwirkung geringer als in Konformation 1, wo die Nitrilgruppe quasi-axial steht. Dafür wird aber in Konformer 2 der Abstand der Nitrilgruppe zum C-8 Wasserstoffatom verkürzt. Je größer der Alkylsubstituent am C-1 ist, um so größer wird sein Abstoßungspotential. Dabei kommt es in zunehmendem Maße zur Deformation des ankondensierten Heteroringes. Diese Verzerrung kann an einem Modell mit starren Bindungswinkeln in sehr vereinfachter Form wiedergegeben werden. Sie überträgt sich im Sinne der angegebenen Richtungspfeile (Abb. 6) bis zum C-4 und bewirkt dort eine Lageänderung der beiden Methylgruppen, die in den Kernresonanzspektren an Hand der Größe $\delta_{CH_3a'}-\delta_{CH_3e'}$ zu beobachten ist.

Die Vermessung der Dreiding-Modelle[19] für beide Anordnungen ergibt folgende Entfernungen: In Konformer 1 beträgt der Abstand zwischen den C-1' Protonen der quasi-äquatorialen Substituenten und dem Wasserstoffatom am C-8 1,8 Å, in Konformer 2 beträgt der Abstand zwischen den C-1' Protonen der quasi-axialen Stubstituenten und dem axialen Proton am C-3 1,6 Å. Beide Entfernungen sind kürzer als die Summe zweier Wasserstoff-Wirkungsradien, die ca. 2 Å beträgt[22]. Bei der Durchsicht der Literatur nach



44



43

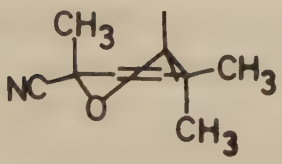


Abb. 11

ähnlich gebauten Systemen, stieß ich auf eine Untersuchung von H.Friebolin, S.Kabuss, W.Maier und A.Lüttringhaus[23]

---

22) A.Stuart, Molekülstruktur, 3.Aufl. S. 94, Springer Verlag, Berlin Göttingen Heidelberg, 1967

23) H.Friebolin, S.Kabuss, W.Maier und A.Lüttringhaus, Tetrahedron Letters (London) 1962, 683

an substituierten Dioxanen der Formeln(43) und (44). Die Gegenüberstellung der Raummodelle (Abb. 11) zeigt, daß hier ähnliche Verhältnisse wie bei den substituierten 4,4-Dimethyl-1-cyan-isochromanen vorliegen. Aus dem Vergleich thermodynamischer Daten für 43 und 44 schließen die Autoren, daß die Wechselwirkung in 44 zwischen der axialständigen Methylgruppe und den axialen Protonen am C-4 und C-6 für eine Deformation der Sesselform in dieser Verbindung verantwortlich zu machen ist. Bei der Anordnung der Substituenten in der isomeren Verbindung (43) gibt es eine solche Abstoßung nicht.

Mit diesen Beobachtungen scheinen folgende Überlegungen am 4,4-Dimethyl-1-cyan-isochroman und seinen Derivaten vereinbar. Für quasi-axialständige Substituenten am C-1 ist mit einer großen Abstoßung vom axialen C-3 Proton zu rechnen. Die quasi-axiale Methylgruppe am C-4 erfährt nicht die übliche Abstoßung für axiale Substituenten wegen des eingeschobenen Sauerstoffs.

Die Protonen am C-3 von 16, 19, 20, 21, 23, 24, 25 zeigen erwartungsgemäß ein AB Spektrum. In Tabelle 5 sind die chemischen Verschiebungen der verschieden substituierten 4,4-Dimethyl-1-cyan-isochromane für die C-3 Protonen wiedergegeben.

Bez.	16	19	20	21	23
R_7	H	CH_3	C_2H_5	$(CH_3)_2CH$	CH_2-O-CH_3
J_{AB} (Hz.)	11,8	12,0	11,7	11,9	10,2
δ_{AB} (Hz.)	10,8	10,6	8,9	7,9	7,3

Tabelle 5

Diese bewegen sich zwischen 7,3 und 10,8 Hz. Für die Verbindungen 24 und 25 kann diese Größe nicht angegeben werden, da die 1,4 Linien des AB Systems verdeckt sind.

An den Spektren der Substitutionsprodukte (19, 20, 21) konnten somit die Vermutungen bestätigt werden, die sich aus der Betrachtung der komplizierten und vorerst nicht zu deutenden Spektren der entsprechenden Derivate des 1-Cyan-isochromans (7, 8, 10) ergaben.

2.6.2. Protonensignale des Heterocyclus in 4-Methyl-1-cyan-isochroman

Weitere Einzelheiten über die Stereochemie substituierter Isochromane erhält man aus dem NMR-Spektrum des 4-Methyl-1-cyan-isochromans (Abb. 12). Die aromatischen Protonen werden bei 7,2 ppm als Multiplett abgebildet, das Proton am C-1 bei 5,6 ppm als Singulett und die C-4 Methylgruppe bei 1,3 ppm als Dublett. Die C-3 und C-4 Protonen zeigen

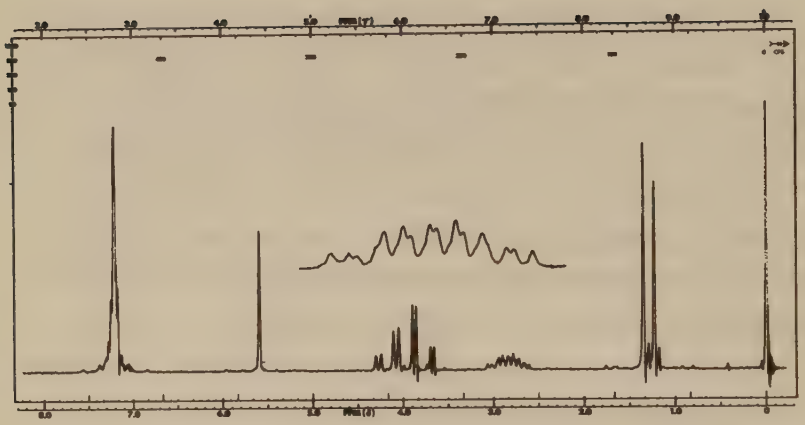


Abb. 12 NMR-Spektrum des 4-Methyl-1-cyan-isochromans (18) in $CDCl_3$

ein ABX Spektrum mit dem AB Teil bei 3,6 bis 4,4 ppm und dem X Teil bei 2,8 ppm.

ABX Spektren kann man normalerweise die Größen aller Kopplungskonstanten und chemischen Verschiebungen entnehmen. Zu ihrer Bestimmung werden im AB Teil der Spektren Größen abgelesen, deren eindeutige Wertzuweisung im X Teil der Spektren erfolgt[24]. Eine Analyse in dieser einfachen Weise ist hier nicht möglich, da in der Verbindung (18) eine Kopplung des C-4 Protons mit der C-4 Methylgruppe auftritt. Diese Aufspaltung im X Teil verhindert die eindeutige Bestimmung der aus dem AB Teil zugänglichen Parameter.

---

24) H.Suhr, Anwendung der kernmagnetischen Resonanz in der organischen Chemie, S.65, Springer Verlag, Berlin Heidelberg New York 1965

Versuche, das Spektrum durch Spinentkopplung zu vereinfachen, sind mit den zur Verfügung stehenden Geräten mißlungen. Die Annahme, daß es sich bei der Kopplung der C-4 Methylgruppe mit dem C-4 Proton um eine Aufspaltung 1.Ordnung handelt, erscheint durch die Größe des Quotienten δ/J gerechtfertigt[25]. δ ist die Differenz der chemischen Verschiebungen des X Teils und der C-4 Methylgruppe, sie beträgt für 4-Methyl-1-cyan-isochroman 93 Hz., J ist die Kopplungskonstante des C-4 Protons mit der C-4 Methylgruppe, sie beträgt 7,1 Hz. Die in der Literatur beschriebenen theoretischen Linien eines ABX Spektrums brauchen demgemäß im X Teil nur um diese Kopplung erweitert werden[26]. Die mathematische Lösung des Problems erfolgte mit einer programmgesteuerten Rechnung, wobei die Kombinationsmöglichkeiten der aus dem AB Teil zugänglichen Werte - ohne sie auf ihre Richtigkeit im X Teil kontrollieren zu können - dem Rechner eingegeben werden[27]. Der Rechner bestimmt zunächst theoretische ABX-Spektren und führt dann eine Aufspaltung 1.Ordnung im X Teil ein. Durch Vergleich der berechneten Spektren mit den gefundenen Linien sollte der Satz korrekter Kopplungskonstanten und chemischer Verschiebungen ermittelt werden. Tabelle 6 zeigt die Gegenüberstellung des gemessenen Spektrums mit 2 theoretischen

---

25) H.Suhr, Anwendung der kernmagnetischen Resonanz in der organischen Chemie, S.54, Springer Verlag, Berlin Heidelberg New York 1965.

26) J.A.Pople, W.G.Schneider and H.J.Bernstein, High Resolution Nuclear Magnetic Resonance, S.134, McGraw-Hill Book Company, New York Toronto London 1959.

27) Die Rechnungen wurden an der ZRA Marburg mit dem Telefunkenrechner TR 4 in der Programmsprache ALGOL durchgeführt.

118 0169A SCHWEITZER ZRA MARBURG 22.03.68 11

BERECHNUNG EINES ABX-SYSTEMS
MIT FOLGENDEN PARAMETERN
VA=249.03
VB=228.27
VX=169.10

MESSERGEBNISSE

JAB= 11.70
JAX= 3.87
JBX= -2.87

	LAGE (/HZ/)	REL.INTENSITAET	LAGE (/HZ/)	REL.INTENSITAET
LINIE 1	222.87	0.442	219.5	198
LINIE 2	219.64	0.564	222.0	205
LINIE 3	233.77	1.558	231.3	634
LINIE 4	231.34	1.436	233.8	623
LINIE 5	243.03	1.558	243.0	537
LINIE 6	246.46	1.436	246.4	511
LINIE 7	254.73	0.442	254.7	184
LINIE 8	258.16	0.564	258.0	162
LINIE 9	168.60	1.000		
LINIE 10	172.03	0.995		
LINIE 11	166.17	0.995		
LINIE 12	169.60	1.000		
LINIE 13	145.21	0.005		
LINIE 14	192.99	0.005		

X-TEIL BEI KOPPLUNG MIT CH3-GRUPPE
J CH3= 7.10

	LAGE (/HZ/)	REL.INTENSITAET	LAGE (/HZ/)
LINIE 9 1	157.95	0.125	155.6
LINIE 9 2	165.05	0.375	162.5
LINIE 9 3	172.15	0.375	169.4
LINIE 9 4	179.25	0.125	176.7
LINIE 10 1	161.38	0.124	159.2
LINIE 10 2	168.48	0.373	165.9
LINIE 10 3	175.58	0.373	172.9
LINIE 10 4	182.68	0.124	185.1
LINIE 11 1	155.52	0.124	156.2
LINIE 11 2	162.62	0.373	165.1
LINIE 11 3	169.72	0.373	172.0
LINIE 11 4	176.82	0.124	179.1
LINIE 12 1	158.95	0.125	161.4
LINIE 12 2	166.05	0.375	168.5
LINIE 12 3	173.15	0.375	175.5
LINIE 12 4	180.25	0.125	182.5
LINIE 13 1	134.56	0.001	
LINIE 13 2	141.66	0.002	
LINIE 13 3	148.76	0.002	
LINIE 13 4	155.86	0.001	
LINIE 14 1	182.34	0.001	
LINIE 14 2	189.44	0.002	
LINIE 14 3	196.54	0.002	
LINIE 14 4	203.64	0.001	

Tabelle 6

8169A SCHWEITZER ZRA MARBURG 22.03.68 8

ECHNUNG EINES ABx-SYSTEMS
FOLGENDEN PARAMETERN
249.82
228.24
169.10 MESSERGEBNISSE

= 11.70
= 3.47
= 2.43

		LAGE (/HZ/)	REL.INTENSITAET	LAGE (/HZ/)	REL.INTENSITAET
IE	1	219.61	0.500	219.5	198
IE	2	222.10	0.519	222.0	205
IE	3	231.31	1.500	231.3	634
IE	4	233.80	1.481	233.8	623
IE	5	243.00	1.500	243.0	537
IE	6	246.41	1.481	246.4	511
IE	7	254.70	0.500	254.7	184
IE	8	258.11	0.519	258.0	182
IE	9	166.15	1.000		
IE	10	169.55	1.000		
IE	11	168.65	1.000		
IE	12	172.05	1.000		
IE	13	145.25	0.000		
IE	14	192.95	0.000		

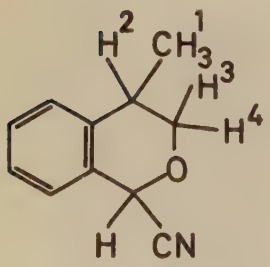
EIL BEI KOPPLUNG MIT CH3-GRUPPE
H3= 7.10

			LAGE (/HZ/)	REL.INTENSITAET	LAGE (/HZ/)
IE	9	1	155.50	0.125	155.6
IE	9	2	162.60	0.375	162.5
IE	9	3	169.70	0.375	169.4
IE	9	4	176.80	0.125	176.7
IE	10	1	158.90	0.125	159.2
IE	10	2	166.00	0.375	165.9
IE	10	3	173.10	0.375	172.9
IE	10	4	180.20	0.125	180.1
IE	11	1	158.00	0.125	158.2
IE	11	2	165.10	0.375	165.1
IE	11	3	172.20	0.375	172.0
IE	11	4	179.30	0.125	179.1
IE	12	1	161.40	0.125	161.4
IE	12	2	168.50	0.375	168.5
IE	12	3	175.60	0.375	175.5
IE	12	4	182.70	0.125	182.5
IE	13	1	134.60	0.000	
IE	13	2	141.70	0.000	
IE	13	3	148.80	0.000	
IE	13	4	155.90	0.000	
IE	14	1	182.30	0.000	
IE	14	2	189.40	0.000	
IE	14	3	196.50	0.000	
IE	14	4	203.60	0.000	

elle 6 : Fortsetzung

Spektren. Die Übereinstimmung in der Lage der Signale liegt in den meisten Fällen innerhalb der Ablesegenauigkeit bzw. Reproduzierbarkeit des Gerätes[28]. Eine eindeutige Zuordnung muß daher das Intensitätsverhältnis der Linien bei 219,6 Hz. und 222,1 Hz. berücksichtigen. Nur für die Parameter ν_A=249,02 Hz., ν_B=228,24 Hz., ν_X= 169,10 Hz., $|J_{AB}|$ =11,70 Hz., $|J_{AX}|$=3,47 Hz., $|J_{BX}|$= 2,43 Hz. stimmt das theoretische Intensitätsverhältnis mit dem gemessenen überein. Die Intensitätsunterschiede der Linien 13 und 14 können nicht als Kriterium herangezogen werden, da sie unter der praktisch meßbaren Größenordnung liegen. Die angegebenen Kopplungskonstanten sind als Absolutwerte zu verstehen, da auf eine Bestimmung der relativen Vorzeichen verzichtet wurde.

Die Intensitäten wurden dem Spektrum bei verstärkter Amplitude im Meßbereich 100 Hz. entnommen. Die Integration erfolgte durch Auswiegen der überschriebenen Flächen, wobei über mehrere photokopierte Spektren gemittelt wurde.



$$J_{H^1-H^2} = J_{CH_3}; \quad J_{H^2-H^4} = J_{BX}$$

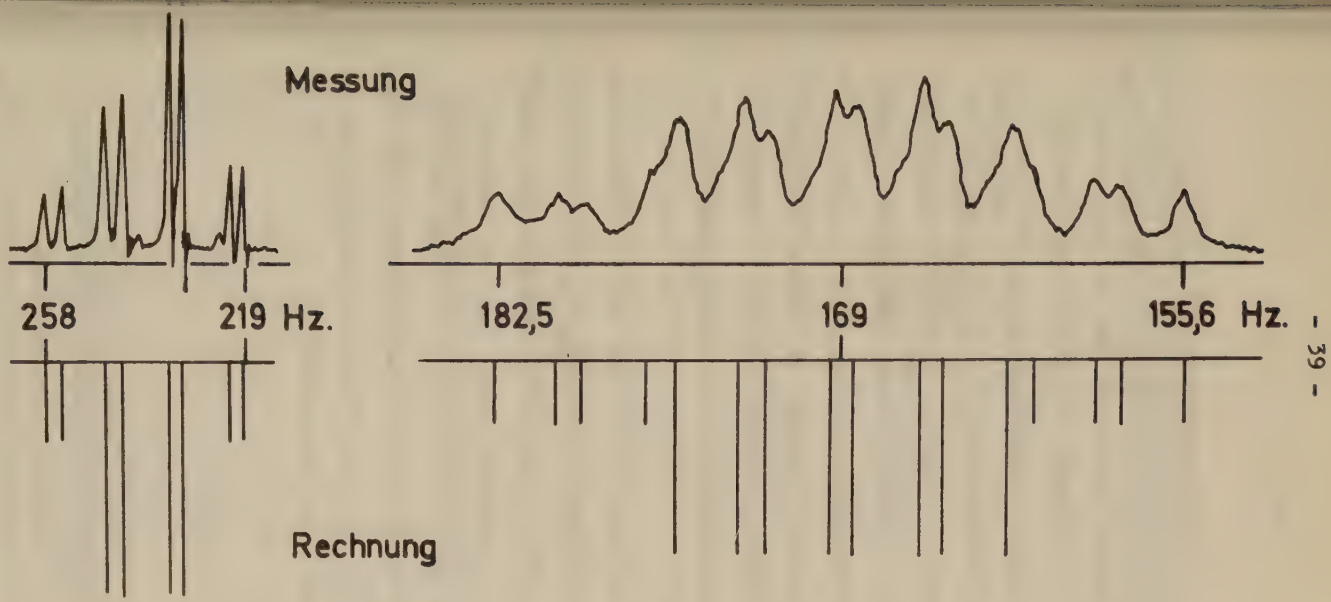
$$J_{H^2-H^3} = J_{AX}; \quad J_{H^3-H^4} = J_{AB}$$

In der Abbildung 13 sind die Ergebnisse von Rechnung und Messung an Hand einer graphischen Darstellung gegenübergestellt.

---

28) A-60 A NMR Spectrometer System (Varian), Technical Manual, Publication Number 87-102A-000 D 1266.

Abb. 13



Das Verhältnis der Kopplungskonstanten J_{AX}/J_{BX} läßt Rückschlüsse auf die Stellung der Methylgruppe am C-4 zu. In sechsgliedrigen Ringen findet man für die Kopplungskonstante $J_{axial/axial}$ ungefähr einen zwei- bis dreimal so großen Wert wie für die Kopplungskonstante $J_{axial/äquatorial}$. Die Kopplungskonstante $J_{äquatorial/äquatorial}$ ist von der Größenordnung $J_{axial/äquatorial}$. Diese Beziehung ist bei sehr unterschiedlichen Ringsystemen angewandt worden und erlaubt die Bestimmung der räumlichen Anordnung[29, 30, 31]. Unter der Annahme, daß 4-Methyl-1-cyan-isochroman in einer Halbsesselform vorliegt, wäre nach diesen Beobachtungen die Lage der C-4 Methylgruppe bestimmbar.

Eine diaxiale Kopplung ist für 4-Methyl-1-cyan-isochroman an Hand des Größenverhältnisses J_{AX}/J_{BX} auszuschließen, was aber nur möglich ist, wenn die C-4 Methylgruppe quasiaxial steht (Abb. 6). Dieses Ergebnis steht in Einklang mit der Überlegung, daß für die quasi-axiale Lage der C-4 Methylgruppe ihre Abstoßung mit dem aromatischen Ring gering ist und eine 1,3- diaxiale Wechselwirkung wegen des eingeschobenen Sauerstoffs nicht auftritt.

---

29) H.Brockmann u. J.Niemeyer, Chem.Ber. 100, 3585 (1967)
30) J.B.Lambert, R.G.Keske and D.K.Weary, J.Amer.chem. Soc. 89, 5921 (1967)
31) P.Nuhn, W.Bley u. G.Wagner, Arch.Pharmaz. 300, 926 (1967)

2.6.3. Protonensignale der C-1-Substituenten in 1-Cyan-isochromanen und 4,4-Dimethyl-1-cyan-isochromanen

Im folgenden sollen die Signale der C-1' Protonen in substituierten 1-Cyan-isochromanen und 4,4-Dimethyl-1-cyan-isochromanen diskutiert werden. Verbindungen, die eine C-1' Methylengruppe enthalten, die mit keinen weiteren Protonen gekoppelt ist, sind dazu besonders geeignet. Die Umsetzungsprodukte (11, 12, 13, 14) mit α-Halogenäthern und α-Halogenthioäthern boten sich als günstige Studienobjekte an. Verbindungen dieser Art enthalten eine ungekoppelte Methylengruppierung, die auf Grund ihrer chemischen Verschiebung in den Bereich der Spektren fällt, der durch die C-3 und C-4 Protonen des Heterocyclus nur wenig überdeckt wird. In allen vier Fällen kann man für die isolierte Methylengruppe ein AB-Spektrum beobachten (Abb. 14, 15), als Lösungs-

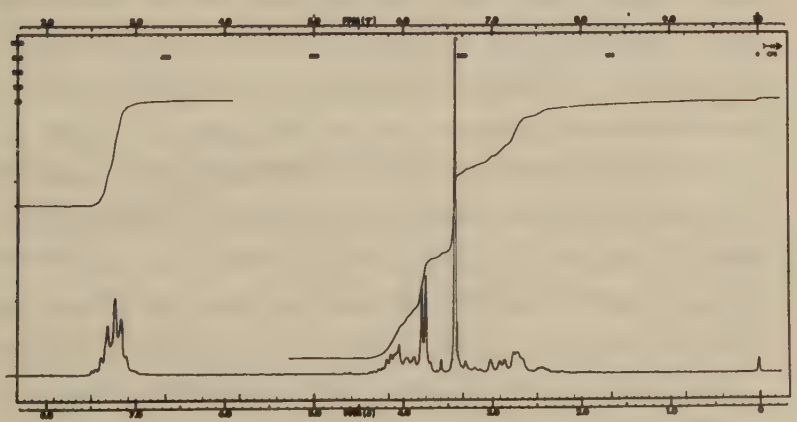


Abb. 14 NMR-Spektrum des 1-Methoxymethyl-1-cyan-isochromans (11) in $CDCl_3$

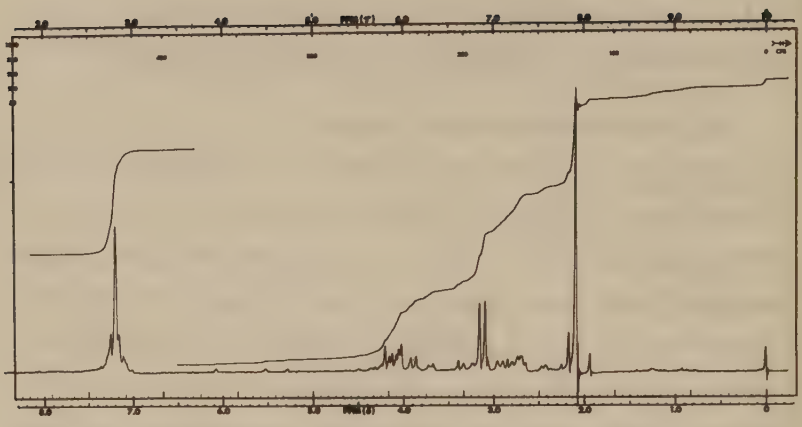


Abb. 15 NMR-Spektrum des 1-Methylmercaptomethyl-1-cyan-isochromans (13) in $CDCl_3$

mittel wurde Deuterochloroform verwandt. Ihre chemischen Verschiebungen und Kopplungskonstanten sind in Tabelle 7 wiedergegeben. Um den Einfluß des Lösungsmittels zu untersuchen, wurden 11 und 12 noch in Tetrachlorkohlenstoff, die Thioäther in Tetrachlorkohlenstoff und Hexadeuterodimethylsulfoxid gemessen. Nur bei den Äthern (11, 12) wurde ein deutlicher Unterschied der Spektren festgestellt. In der Abbildung 14 erkennt man für die CH_2-Protonen des Methoxy-methylrestes in deuteriertem Chloroform ein AB-Spektrum für die beiden geminalen Protonen; in Tetrachlorkohlenstoff findet man hingegen für das identische Produkt ein Singulett bei 3,7 ppm für die isolierte Methylengruppe (Abb. 16). Ein Fehler durch Verunreinigung dürfte aus-

Bez.	R	Lösungsmittel	Spektrum	Mittelpunkt (ppm)	J_{AB}(Hz)	δ_{AB}(Hz.)
		CCl_4	A_2	3,7		
11	$O-CH_3$	CCl_4/CS_2	A_2	3,7		
		$CDCl_3$	AB	3,75	10,3	6,5
		CCl_4	A_2	3,75		
12	$O-C_2H_5$	$CDCl_3$	AB	3,82	1,4 Linien verdeckt	
13	$S-CH_3$	CCl_4	AB	3,12	14,5	10,8
		CCl_4	AB	3,15	14,4	9,4
14	$S-C_2H_5$	DMSO	AB	3,35	14,3	12,2
		$CDCl_3$	AB	3,22	14,3	9,9

Tabelle 7

scheiden, da 1-Methoxymethyl-1-cyan-isochroman kristallin ist. Eine Parallele findet man bei 1-Äthoxymethyl-1-cyan-isochroman. In Deuterochloroform beobachtet man ein AB-Spektrum bei 3,82 ppm, in Tetrachlorkohlenstoff dagegen ein Singulett bei 3,73 ppm. Bei den Thioäthern (13, 14) wurde ähnliches nicht beobachtet. Sie zeigen in deuteriertem Chloroform, in Tetrachlorkohlenstoff oder in Hexadeuterodimethylsulfoxid AB-Spektren. Messungen an 1-Methoxymethyl-1-cyan-

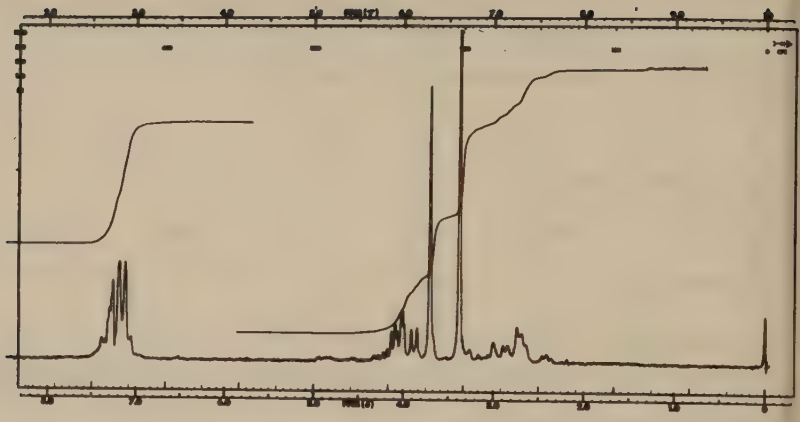


Abb. 16 NMR-Spektrum des 1-Methoxymethyl-1-cyan-isochromans (11) in CCl_4

isochroman in einem Gemisch von Schwefelkohlenstoff und Tetrachlorkohlenstoff bis hinunter auf -60° C führten nicht zur Aufspaltung des Singuletts bei 3,7 ppm für die C-1' Methylengruppe mit den zur Verfügung stehenden Geräten.

Um den Einfluß des Lösungsmittels an weiteren Beispielen zu untersuchen, erschien mir die Aufnahme der Spektren von C-1 substituierten 4,4-Dimethyl-1-cyan-isochromanen besonders geeignet. Interessanterweise kommt es in den Spektren von 4,4-Dimethyl-1-methoxymethyl-1-cyan-isochroman und 4,4-Dimethyl-1-äthoxymethyl-1-cyan-isochroman, die beide[9] in deuteriertem Chloroform aufgenommen wurden (Abb. 17), nicht zur Aufspaltung des Protonensignals für

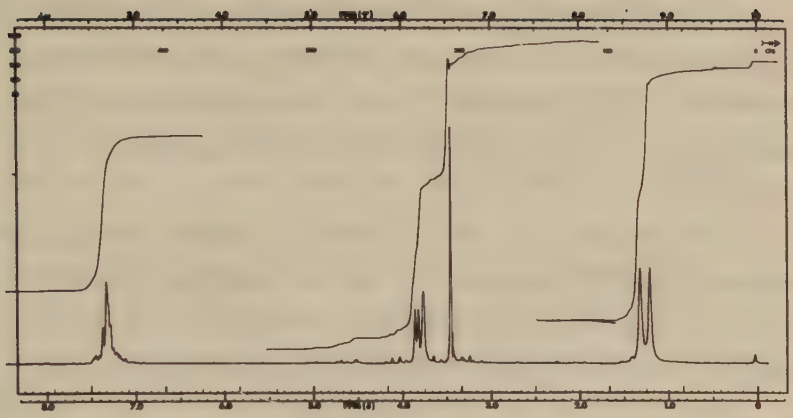


Abb. 17 NMR-Spektrum des 4,4-Dimethyl-1-methoxymethyl-1-cyan-isochromans (23) in $CDCl_3$

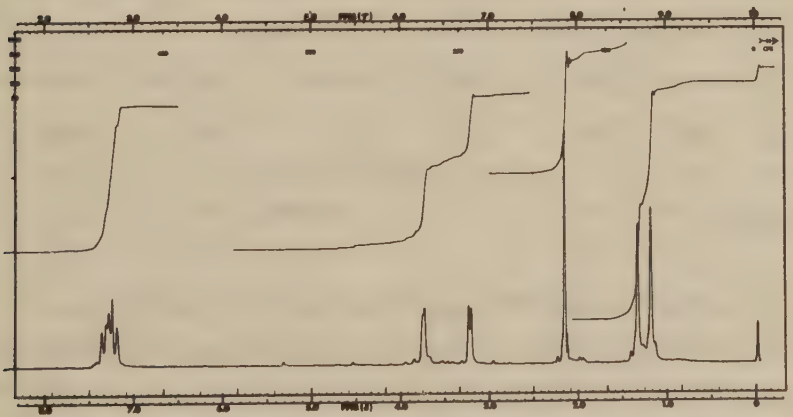


Abb. 18 NMR-Spektrum des 4,4-Dimethyl-1-methylmercapto-methyl-1-cyan-isochromans (25) in $CDCl_3$

die isolierte Methylengruppe, man beobachtet vielmehr in beiden Fällen nur ein Singulett bei 3,73 ppm bzw. 3,76 ppm, während man für 4,4-Dimethyl-1-methylmercaptomethyl-1-cyan-isochroman wieder ein AB-Spektrum bei 3,24 ppm erhält (Abb. 18).

Die Ergebnisse sind in den Tabellen 7 und 8 der besseren Übersicht wegen zusammengefaßt. Bei den Sauerstoffverbindungen (11, 12) wird beim 1-Cyan-isochroman eine Aufspaltung nur in deuteriertem Chloroform festgestellt, bei den

Bez.	R_1=	Lösungsmittel	Spektrum	Mittelpunkt (ppm)	J_{ab}(Hz.)	δ_{ab}(Hz.)
23	$O-CH_3$	$CDCl_3$	A_2	3,73		
24	$O-C_2H_5$	$CDCl_3$	A_2	3,76		
25	$S-CH_3$	$CDCl_3$	AB	3,24	14,7	7,5
22	C_6H_5	$CDCl_3$	AB	3,4	14,2	10,2

Tabelle 8

4,4-Dimethyl-1-cyan-isochroman-analoga (23, 24) ist eine solche auch in Deuterochloroform nicht zu beobachten. Ein möglicher Grund hierfür könnte die Solvatbildung zwischen den 1-Cyan-isochroman-äthern und Chloroform sein. Komplexbildungen von Chloroform mit Nitrilen, Äthersauerstoff und Aromaten sind mit Hilfe der Kernresonanzspektroskopie un-

tersucht worden[32]. Bei 4,4-Dimethyl-1-cyan-isochroman-derivaten könnte eine derartige Komplexbildung wegen der beiden Methylgruppen in 4-Stellung nicht mehr möglich sein. Die Spektren von 1-Methoxymethyl-1-cyan-isochroman (Abb.16), 1-Äthoxymethyl-1-cyan-isochroman, 4,4-Dimethyl-1-methoxymethyl-1-cyan-isochroman (Abb. 17) und 4,4-Dimethyl-1-äthoxymethyl-1-cyan-isochroman legen die Vermutung nahe, daß weniger die Länge des gesamten Substituenten, als vielmehr das Heteroatom für eine Rotationsbehinderung verantwortlich ist. Das Kalottenmodell bestätigt die Vermutung, daß die schwefelhaltigen Gruppen wegen der größeren Raumerfüllung des Heteroatoms nicht mehr so leicht drehbar sind, im Gegensatz zu den Sauerstoffanaloga.

Ähnlich den Thioverbindungen geben auch 1-Benzyl-1-cyan-isochroman[3] und 4,4-Dimethyl-1-benzyl-1-cyan-isochroman AB-Spektren. Für das in Tetrachlorkohlenstoff vermessene Spektrum konnte wegen der geringen Löslichkeit und des damit verbundenen hohen Grundrauschens die Kopplungskonstante nicht ermittelt werden. Es ist in deuteriertem Chloroform wesentlich besser löslich. Sehr schön ist die Rotationsbehinderung am 4,4-Dimethyl-1-isopropyl-1-cyan-isochroman (21) zu sehen (Abb. 10). Hier werden getrennte Dubletts für die beiden Methylgruppen des Isopropylrestes gefunden, bei 0,7 ppm und 1,4 ppm (δ=0,7 ppm). Nach Abschluß dieser Arbeiten[9] wurden ähnlich hohe Verschiebungen beider Methylgruppen eines Isopropylrestes an

---

32) H.Suhr, Anwendung der kernmagnetischen Resonanz in der organischen Chemie, S.331, Springer Verlag, Berlin Heidelberg New York 1965

1-Isopropyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinen (Abb. 19) beobachtet[33]. Die dort gemessenen chemischen Verschiebungen δ = 0,71 - 0,73 ppm werden von den Autoren als die größten derzeit bekannten an Isopropylgruppen hervorgehoben.

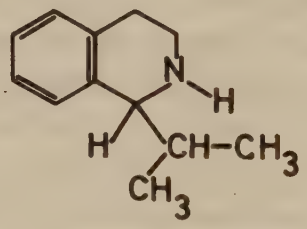


Abb. 19

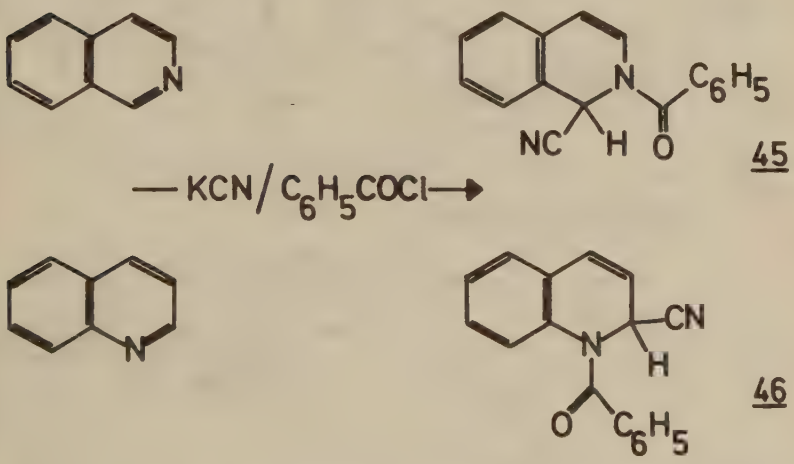
Der Vergleich mit dem Spektrum des 1-Isopropyl-1-cyan-isochromans (10) (Abb. 5) zeigt, daß das Dublett bei niedrigem Feld von den Signalen der beiden am C-4 stehenden Methylgruppen überdeckt wird. Das Signal für das einzelne Proton am tertiären Kohlenstoff der Isopropylgruppe sollte in beiden Fällen in 16 Linien aufgespalten sein; eine Auflösung konnte in dem verwendeten Meßbereich nicht erwartet werden. Man beobachtete ein Multiplett bei 2,5 ppm.

---

33) M.Kajtár and L.Radics, Chem. Comm. 1967 , 748

2.7. Darstellung von 2-Acyl-1-cyan-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolinen

In Fortsetzung der von B.Unterhalt[2] begonnenen Untersuchungen am 1-Cyan-isochroman und 1-Cyan-isothiochroman sollten die Heterocyclen Isochroman und Isothiochroman durch Isochinolinabkömmlinge ersetzt werden. Tetrahydroisochinoline haben sich als pharmakologisch äußerst interessante Verbindungen erwiesen, was die Vielzahl der Alkaloide und die in neuerer Zeit synthetisierten Arzneimittel mit diesem Grundkörper beweisen[34, 35].

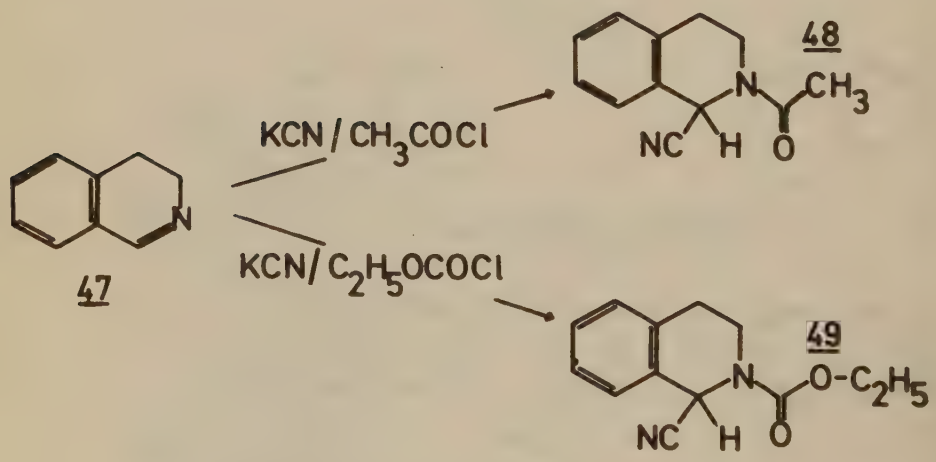


Ersetzt man in der von A.Reissert[36] beschriebenen Synthese des 2-Benzoyl-1-cyan-1,2-dihydroisochinolins (45) und des 1-Benzoyl-2-cyan-1,2-dihydrochinolins (46) das

34) R.H.F.Manske and H.L.Holmes, The Alkaloids, Vol.IV, Academic Press Inc.Publishers, New York 1954
35) W.Kunz, Neue Arzneimittel in Arzneimittelforschung 6, S.349, Birkhäuser Verlag, Basel und Stuttgart 1963
36) A.Reissert, Ber.dtsch.chem.Ges. 38, 1603 (1905)

Chinolin bzw. das Isochinolin durch 3,4-Dihydroisochinolin (47), so gelangt man zu 2-Acyl-1-cyan-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinen[37, 38, 39]. Dabei wird das 3,4-Dihydroisochinolin (47) in Methylenchlorid gelöst und mit einer wäßrigen Kaliumcyanidlösung kräftig gerührt. In dieses Zweiphasensystem tropft man das Säurechlorid.

Ich setzte in dieser Synthese erstmals Acetylchlorid ein und konnte 2-Acetyl-1-cyan-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (48) herstellen. Auch der Austausch des Säurechlorids

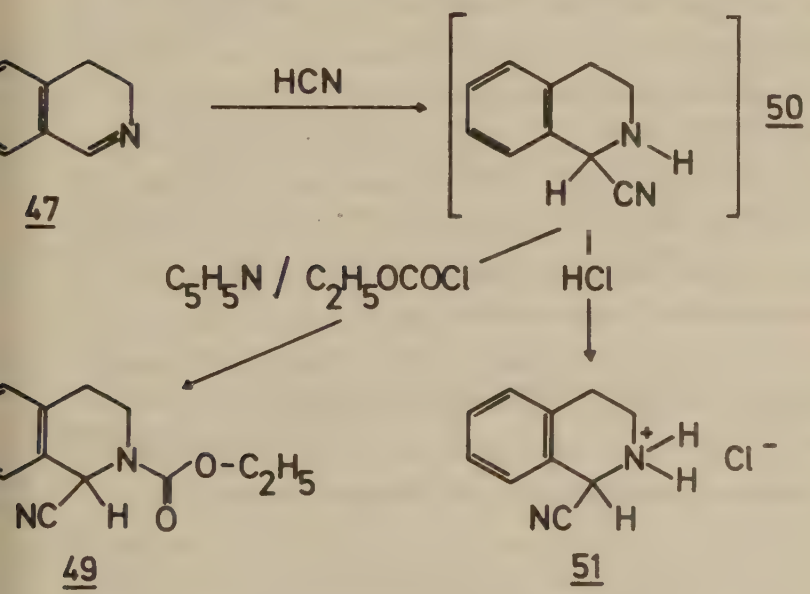


durch Chlorameisensäureäthylester führte zu der erwarteten Verbindung (49), allerdings in sehr schlechter Ausbeute. Wahrscheinlich ist die ungenügende Durchmischung des Methylenchlorid-Wasser-Systems bei größeren Ansätzen für die schlech-

37) F.D.Popp and A.Soto, J.chem.Soc.(London) 1963, 1760
38) W.Elliott and J.O.Leflore, J.org.Chemistry 28,3181 (1963)
39) H.W.Gibson and F.D.Popp,J.chem.Soc.(London) 1963, 1860 (C)

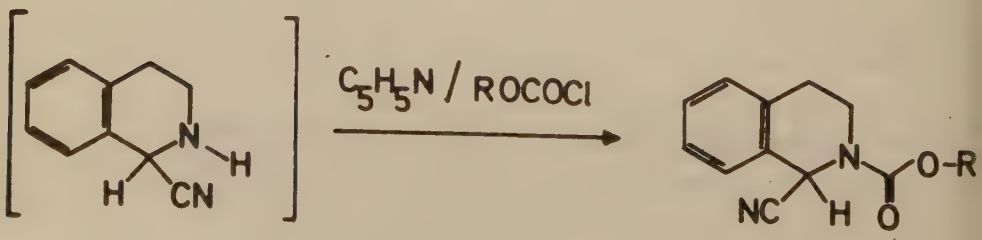
ten Ausbeuten verantwortlich.

1-Cyan-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (50) ist meines Wissens nicht beschrieben. 3,4-Dihydroisochinolin (47) sollte Blausäure an die CN-Doppelbindung addieren. Bei diesen Versuchen wurde die wasserfreie Blausäure in gekühltem Äther gelöst, 3,4-Dihydroisochinolin (47) langsam zugetropft und mehrere Stunden bei Raumtemperatur stehengelassen. Nach dem Abdunsten des Äthers gelang es nicht,



im Feinvakuum eine einheitliche Fraktion zu destillieren. Der Rückstand, der nach dem Abdestillieren des Äthers übrig blieb, wurde in Methylenchlorid gelöst und reagierte mit Chlorwasserstoff zu einem kristallinen Produkt, das aus

nicht zu heißem Äthanol unter Entweichen von Blausäuredämpfen umkristallisiert werden konnte. Es handelt sich um das Hydrochlorid des 1-Cyan-1,2,3,4-tetrahydroisochinolins (51), das bei erhöhter Temperatur wahrscheinlich in seine Ausgangsprodukte zerfällt. Nach diesen Erfahrungen sollte es möglich sein, das Additionsprodukt (50) aus 3,4-Dihydroisochinolin und Blausäure zu acylieren. Versetzt man das Rohprodukt des 1-Cyan-1,2,3,4-tetrahydroisochinolins mit Acetanhydrid, so kommt es zur Selbsterwärmung und man kann nach dem Aufarbeiten 2-Acetyl-1-cyan-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (48) isolieren, das schon durch Reissert-Synthese von mir dargestellt worden war. Löst man das Rohprodukt des 1-Cyan-1,2,3,4-tetrahydroisochinolins in Pyridin und tropft Chlorameisensäureester zu, so gelingt es, in guten Ausbeuten die in Tabelle 9 aufgeführten Verbindungen darzustellen. Vergleicht man die Ausbeuten des Acetylderivates (48) und des Äthylesterderivates (49) mit den Ausbeuten der nach der Reissert-Synthese (Methode 1) hergestellten Produkte, so scheint die Anlagerung von Blausäure (Methode 2) an 3,4-Dihydroisochinolin das günstigere Verfahren zu sein.



Bez.	R=	Ausbeute (%) Methode I	Methode II	ν C=O (KBr) $\tilde{\nu}(cm^{-1})$	$\lambda(\mu)$
48	CH_3	36	45	1653	6,05
49	C_2H_5-O	8	57	1692	5,91
52	CH_3-O		59	1704	5,87
53	C_6H_5-O		50	1704	5,87

Tabelle 9

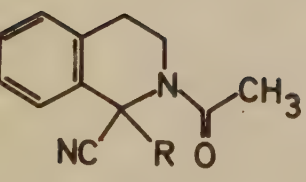
Die IR-Spektren enthalten als charakteristische Bande nur die Absorption für das Amidcarbonyl. Die Nitrilgruppe absorbiert nicht und zeigt damit ein ähnliches Verhalten wie in den Reissert-Verbindungen (siehe Kap.2.8.).

2.7.1. C-1 Alkylierung von 2-Acetyl-1-cyan-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin

In den 2-Acyl-1-cyan-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinen sollte das Proton am C-1 leicht abzulösen sein. Bei den entsprechenden Reissert-Verbindungen vom Typ 45 gelang es, mit Natrium in siedendem Xylol[40], Phenyllithium in Äther-Dioxan[41] und Natriumhydrid in Dimethylformamid[42] das

40) V.Boekelheide and J.Weinstock, J.Amer.chem.Soc. 74, 660 (1952)
41) V.Boekelheide and C.Ainsworth, J.Amer.chem.Soc. 72, 2134 (1950)
42) F.D.Popp and J.M.Wefer, Chem.Comm. 1966 , 207

Carbanion herzustellen. Beim 2-Acetyl-1-cyan-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (48) sollte das Carbanion mit benzolischer Natriumamid-Suspension hergestellt werden. Sie hat sich bei der Alkylierung von 1-Cyan-isochroman und 1-Cyan-isothiochroman[2, 3, 4, 9] bewährt. Tropft man in eine heiße benzolische Natriumamid-Suspension 2-Acetyl-1-cyan-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin, gelöst in Benzol, so entwickelt sich unter Abscheidung eines gelbgrünen Niederschlags Ammoniak, dessen Menge durch Titration bestimmt wird. Es entstehen 90 - 92 % der theoretisch geforderten Menge. Der entstandene Niederschlag wird unter Feuchtigkeitsausschluß abgesaugt und liefert nach der Hydrolyse mit einem Äther-Wasser-Gemisch über 50 % 2-Acetyl-1-cyan-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin. Nach diesen Untersuchungen dürfte die Bildung eines Carbanions mit Natriumamid wahrscheinlich sein. Setzt man in anschließenden Versuchen das



Bez.	R=	νC≡N (KBr) $\tilde{\nu}$(cm^{-1})	λ(μ)	νC=O (KBr) $\tilde{\nu}$(cm^{-1})	λ(μ)
54	CH_3	2212	4,52	1656	6,04
55	C_2H_5	2227	4,49	1645	6,08
56	C_6H_5-CH_2	2227	4,49	1656	6,04
57	CH_3-O-CH_2	2222	4,5	1653	6,05

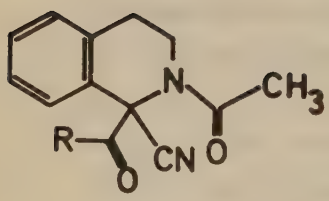
Tabelle 10

Carbanion mit Alkylhalogeniden oder Chlormethyl-methyl-äther um, so lassen sich leicht die entsprechenden Alkylierungsprodukte isolieren (Tabelle 10). Ihre Infrarotspektren

zeigen als charakteristische Bande die C=O-Valenzschwingung des Amides neben der Absorption für die Nitrilgruppe, die hier intensiver ist als in der unsubstituierten Verbindung. Ihre genauen Lagen entnimmt man der Tabelle 10.

2.7.2. C-1 Acylierung von 2-Acetyl-1-cyan-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin

Im weiteren sollte die Möglichkeit einer Acylierung des Carbanions untersucht werden. Hierbei ist zu beachten, daß der Überschuß an Natriumamid möglichst niedrig gehalten wird, da eine Konkurrenzreaktion zwischen dem Carbanion und Natriumamid bzw. dem entstandenen Ammoniak um das Acylierungsmittel nicht ausgeschlossen werden kann, wie Versuche am 1-Cyan-isochroman gezeigt haben[9]. Das mit Natriumamid erzeugte Carbanion kann mit Benzoylchlorid und Chlorameisensäureäthylester acyliert werden. Allerdings sind die Endprodukte nicht einfach zu isolieren, da die Nebenprodukte (z.B. Benzoylamide) und das Ausgangsprodukt in kristalliner Form anfallen. Aus diesem Grund schwanken Reinheit und Ausbeute der Rohprodukte sehr. Zu günstigeren Ergebnissen kommt man, wenn man das Carbanion in ätherischer Lösung mit metallorganischen Verbindungen in äquivalenter Menge herstellt. So gelingt es, 2-Acetyl-1-cyan-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin nach seiner Überführung in das Carbanion mit Phenyllithium oder Äthylmagnesiumjodid mit Benzoylchlorid bzw. Chlorameisensäureäthyl-



Bez.	R=	$\nu_{C=O}$ Amid ν(cm^{-1})	$\lambda(\mu)$	$\nu_{C=O}$ Substituen ν(cm^{-1})	$\lambda(\mu)$
58	C_6H_5	1656	6,04	1689	5,92
59	C_2H_5-O	1650	6,06	1757	5,69

Tabelle 11: Infrarot-Spektren, gemessen als KBr-Preßlinge

ester umzusetzen, ohne größere Schwierigkeiten beim Aufarbeiten zu haben. In Tabelle 11 sind die C=O-Valenzschwingungen des N-Acetylrestes und der C-1 Substituenten angegeben. Eine Nitrilbande konnte nicht beobachtet werden.

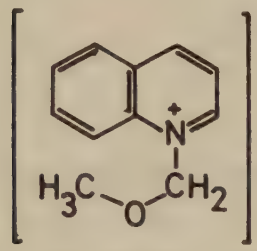
2.8. Darstellung von Reissert-Verbindungen

A.Reissert gelang es 1905, aus Säurechloriden, Kaliumcyanid und Chinolin bzw. Isochinolin, die nach ihm benannten Verbindungen des Typs (45) und (46) darzustellen[36]. Die Synthese dieser Verbindungen wurde verbessert[37] und eine große Zahl von Säurechloriden eingesetzt[37, 43].

α-Halogenäther verfügen über ein leicht ablösbares Cl-Atom und stehen in ihrer Reaktivität den Säurechloriden nahe. Es erschien interessant, das Säurechlorid in der Reissert-Synthese durch α-Halogenäther zu ersetzen.

43) F.D.Popp , J.M.Wefer and A.Catala, J.Heterocyclic Chem. 2, 317 (1965)

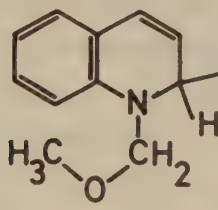
Thimme und Litterscheid haben einen Komplex aus Chinolin und Chlormethyl-methyl-äther beschrieben, den sie als



$= R^+$ $(R^+)_2PtCl_6^{-2}$ 60

$(R^+)AuCl_4^-$ 61

Tetrachloroaurat (61) und als Hexachloroplatinat (60) isolierten[44]. Chlormethyl-methyl-äther reagiert mit Chinolin und Kaliumcyanid im Methylenchlorid-Wasser-System zu 1-Methoxymethyl-2-cyan-1,2-dihydrochinolin (62). Ebenso lassen sich Chlormethyl-methyl-äther und Chlormethyl-äthyl-



62

äther mit Isochinolin und Kaliumcyanid zu 2-Methoxymethyl-1-cyan-1,2-dihydroisochinolin (63) und 2-Äthoxymethyl-1-cyan-1,2-dihydroisochinolin (64) umsetzen. Ihre Struktur ist durch NMR-Spektren gesichert. Die Spektren von 63 und 64

44) F.M.Thimme und K.Litterscheid, Liebigs Ann.Chem. 334, 49 (1904)

Bez.	R=	$J_{3,4}$ (Hz.)	$\delta_{3,4}$ (Hz.)	$J_{1,3}$ (Hz.)
63	CH_3-O-CH_2	7,46	34,7	0,95
64	C_2H_5-O-CH_2	7,51	35,2	0,90

Tabelle 12

zeigen bei 6,9 - 7,4 ppm das Multiplett der aromatischen Protonen. Für die beiden Protonen am C-3 und C-4 beobachtet man ein AB System mit dem Schwerpunkt bei 5,9 ppm, wobei die beiden Linien, die zu niedrigem Feld verschoben sind (C-3 Protonen), beide eine Aufspaltung zeigen, die im gespreizten Teil der Spektren (Abb. 20, 21) deutlich hervortritt. Bei 5,45 ppm erscheint ein Singulett für das Proton am C-1, es ist im gespreizten Teil des Spektrums als Dublett abgebildet. Die Signale des C-3 und des C-1 Protons sind in beiden Spektren (Abb. 20, 21) um 0,9 bzw. 0,96 Hz. aufgespalten und lassen eine Kopplung des C-1 Protons mit dem C-3 Proton über das Stickstoffatom hinweg

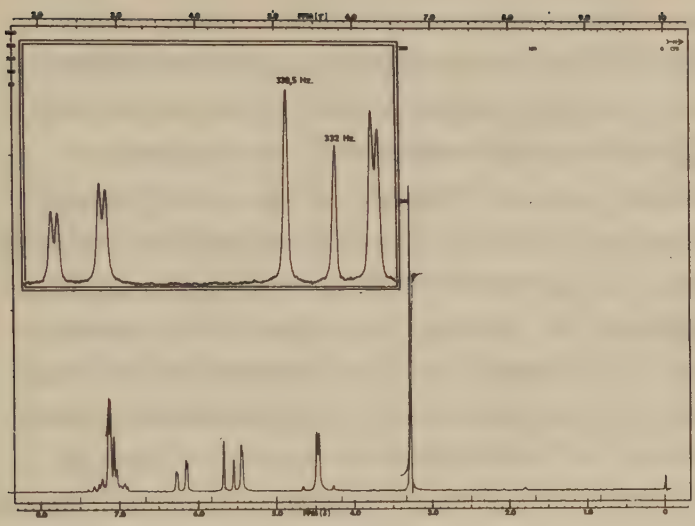


Abb. 20 NMR-Spektrum des 2-Methoxymethyl-1-cyan-1,2-dihydroisochinolins (63) in $CDCl_3$

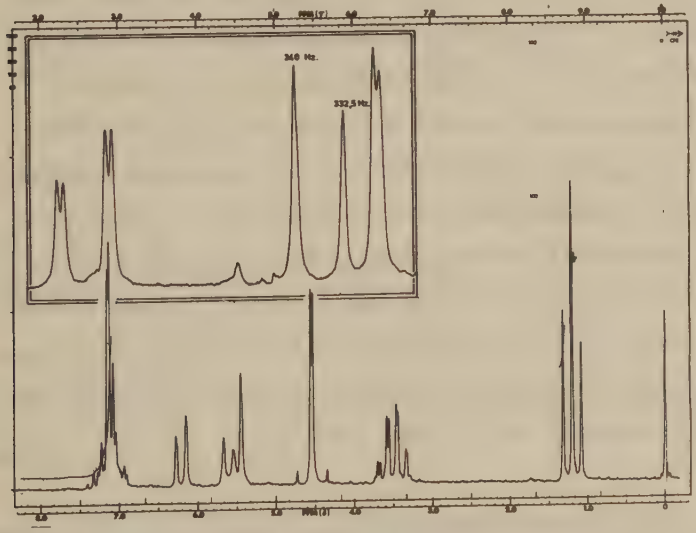


Abb. 21 NMR-Spektrum des 2-Äthoxymethyl-1-cyan-1,2-dihydroisochinolins (64) in $CDCl_3$

vermuten. Während dieser Untersuchungen erschien eine Publikation[45] über die Fernkopplung an Reissert-Verbindungen vom Typ des 2-Benzoyl-1-cyan-1,2-dihydroisochinolins (45). Die Autoren beobachteten eine Kopplung des Protons am C-1 mit dem Proton am C-3 mit einer Kopplungskonstanten $J_{1,3}$ zwischen 0,8 und 0,9 Hz. Sie bewiesen diese Kopplung mit C-1 deuterierten Verbindungen und Spinentkopplungsversuchen. Gestützt auf frühere Beobachtungen kamen sie zu dem Schluß, daß diese Fernkopplung nur möglich ist, wenn das Proton am C-1 quasi-äquatorial steht. Die Spektren des 2-Methoxymethyl-1-cyan-1,2-dihydroisochinolins (Abb. 20) und des 2-Äthoxymethyl-1-cyan-1,2-dihydroisochinolins (Abb. 21) bestätigen und ergänzen diese Beobachtungen. 63 und 64 tragen das Proton am C-1 quasi-äquatorial, da nur in dieser Konformation eine fast ebene Anordnung des W-förmigen $H-C_1-N-C_3-H$ Systems (Tabelle 12) möglich ist, die die beobachtete Kopplung erlaubt. Die Kopplungskonstanten für die $H-C_1-N-C_3-H$ ($J_{1,3}$) Kopplung in 63 und 64 sind aus der Tabelle 12 zu entnehmen und liegen in der Größenordnung, der an 2-Benzoyl-1-cyan-1,2-dihydroisochinolinen beobachteten Werte[45]. Die Alkoxyalkylreste am Stickstoffatom von 63 und 64 zeigen für die acetalische CH_2 Gruppe AB-Spektren bei 4,47 bzw. 4,53 ppm. Für die CH_2 Protonen der Äthylgruppe in 64 beobachtet man eine Feinstruktur bei 3,5 ppm (Abb. 21).

---

45) S.R.Chhabra, J.R.Kershaw and B.C.Uff, Tetrahedron Letters (London) 1967, 3199

Ersetzt man die Säurechloride in der Reissert-Synthese durch Chlorameisensäureester, so gelangt man zu einer Reihe meines Wissens unbekannter Reissertverbindungen. Dabei wurde das Chinolin bzw. das Isochinolin in Methylenchlorid gelöst und mit einer wäßrigen Kaliumcyanidlösung kräftig gerührt. In dieses Zweiphasensystem tropfte ich den Chlorameisensäureester. Nach dem Aufarbeiten gelang es, die in Tabelle 13 aufgeführten Verbindungen zu isolieren. Ihre Strukturen stehen mit den Infrarotspektren in Einklang. Als charakteristische Bande wird nur die der C=O-Valenzschwingung zuzuord-

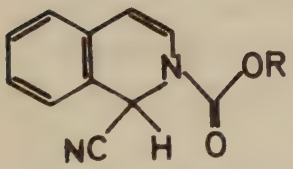
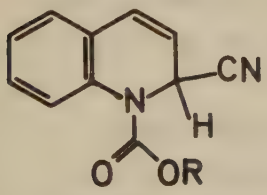
	Bez.	R=	$\nu_{C=O}$ $\tilde{\nu}(cm^{-1})$	(KBr) $\lambda(\mu)$
	65	CH_3	1739	5,75
	66	C_2H_5	1709	5,85
	67	C_6H_5	1721	5,81
	68	CH_3	1724	5,80
	69	C_2H_5	1709	5,85
	70	C_6H_5	1721	5,81

Tabelle 13

nende Absorption beobachtet (Tabelle 13). Eine Absorption der CN-Gruppe zwischen 2200 cm^{-1} (4,55 μ) und 2300 cm^{-1}

(4,34 μ) tritt nicht auf. Sie ist, wie bei anderen Reissert-Verbindungen bereits beschrieben, durch die Gegenwart von Sauerstoff im Molekül wahrscheinlich in ihrer Intensität zu schwach[46].

3. Zusammenfassung

1-Cyan-isochroman und 4,4-Dimethyl-1-cyan-isochroman wurden in Gegenwart von Natriumamid am C-1 alkyliert. Es gelang ferner 1-Cyan-isochroman am C-1 zu acylieren. 1-Acyl-1-cyan-isochromane waren Ausgangspunkt einer Reihe C-1 substituierter Isochroman-1-carbonsäureamide, die in einfacher Reaktion gewonnen wurden. Die Reduktion der 1-Acyl-1-cyan-isochromane führte zu γ-Aminoalkoholen, die im Falle des 1-Aminomethyl-1-(hydroxy-phenylmethyl)-isochromans in anschließender Reaktion mit Benzaldehyd oder Phosgen zu Spirooxazinen cyclisiert werden konnten.

Die Abhängigkeit der chemischen Verschiebung der beiden Methylgruppen in 4,4-Dimethyl-1-cyan-isochromanen von dem Alkylsubstituenten am C-1 wurde untersucht und mit einfachen stereochemischen Annahmen gedeutet.

Der C-4 Methylgruppe im 4-Methyl-1-cyan-isochroman konnte durch Bestimmung der Kopplungskonstanten des Protonenresonanzspektrums die quasi-axiale Lage zugeordnet werden.

---

46) W.E.McEwen and R.L.Cobb, Chem.Rev. 55, 511 (1955)

Weitere Untersuchungen mit Hilfe der Kernresonanzspektren galten der Rotationsbehinderung der C-1 Substituenten in 1-Cyan-isochromanen und 4,4-Dimethyl-1-cyan-isochromanen.

2-Acyl-1-cyan-1,2,3,4-tetrahydroisochinoline konnten auf verschiedenen Wegen gewonnen werden und am C-1 in Gegenwart von Natriumamid alkyliert und acyliert werden.

Chlormethyl-methyl-äther und Chlormethyl-äthyl-äther sind geeignet zu Reissert-Synthesen desgleichen Chlorameisensäureester wie an Hand einiger neuer Reissert-Verbindungen gezeigt wurde.

B. Praktischer Teil

Die NMR-Spektren wurden mit den Varian A-60 und A-60 A Spektrometern aufgenommen, die IR-Spektren mit den Spektrophotometern 221 und 237 der Firma Perkin-Elmer.

Sämtliche Temperaturangaben sind unkorrigiert. Die Schmelzpunkte wurden auf dem Block nach Opfer-Schaum bestimmt.

Die theoretischen C-H-N Werte der Elementaranalysen wurden dem Tabellenwerk von H.Gysel entnommen[47].

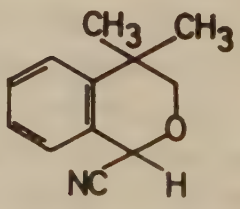
Alkylierung von 1-Cyan-isochroman und 4,4-Dimethyl-1-cyan-isochroman

In einem 250 ml Dreihalskolben mit Tropftrichter, KPG-Rührer und Claisenaufsatz mit Gaseinleitungsrohr und Rückflußkühler löst man unter Ausschluß von Feuchtigkeit 0,025 - 0,03 Mol 1-Cyan-isochroman bzw. 4,4-Dimethyl-1-cyan-isochroman in 70 g absolutem Benzol und gibt 5-6 ml einer 30-prozentigen Natriumamid-Suspension zu. Unter Rühren wird zum schwachen Rückfluß erwärmt, dabei kommt es nach kurzer Zeit plötzlich zum Aufkochen und zur Abscheidung dunkler, schmieriger Massen. Man erwärmt noch 5 Minuten und vertreibt dann während 90 Minuten bei Raumtemperatur das entstandene Ammoniak mit trockenem Stickstoff, den man durch das Reaktionsgemisch leitet. Danach werden

47) H.Gysel, Prozenttabellen organischer Verbindungen, Verlag Birkhäuser, Basel 1951

0,04 - 0,05 Mol des frisch destillierten Alkylierungsmittels, gelöst in 20 g absolutem Benzol, zugetropft. Man erwärmt 4-5 Stunden, bei den α-Halogenäthern und α-Halogenthioäthern 2-3 Stunden, zum Rückfluß, filtriert von dem entstandenen Niederschlag ab, behandelt das Filtrat mit 50 ml Wasser und schüttelt je nach der Reaktion des Waschwassers mit 0,5 n Salzsäure bzw. 5-prozentiger Natronlauge aus. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Einengen im Vakuum wird der Rückstand im Feinvakuum aus der Retorte destilliert. Die Refraktionen, Siedepunkte und Ausbeuten entnimmt man der Tabelle 1. Die ausführlichen Versuchsbeschreibungen und die Analysenergebnisse sind in der Diplomarbeit[9] angegeben.

4,4-Dimethyl-1-cyan-isochroman (16)



In einem 1 Ltr. Dreihalskolben mit KPG-Rührer, Tropftrichter und Rückflußkühler mit $CaCl_2$-Rohr werden 85,6 g (0,53 Mol) 4,4-Dimethyl-isochroman in 450 ml Tetrachlorkohlenstoff gelöst. Unter dem Einfluß von UV-Licht werden

innerhalb von 2 Stunden tropfenweise 83,5 g (0,52 Mol) Brom zugegeben. Zu Anfang setzt man 20 Tropfen Brom zu und wartet vor weiterer Zugabe das Anspringen der Reaktion ab. Am Ende ist der Kolbeninhalt hellbraun gefärbt, man bestrahlt noch weitere 15 Minuten und engt dann das Reaktionsgemisch im Vakuum ein. Der Rückstand beträgt ca. 120 g. Man versetzt ihn unter gutem Rühren in einem großen Becherglas mit 180 g (0,71 Mol) fein gepulvertem $Hg(CN)_2$, das nur in kleinen Anteilen zugegeben wird. Sind ca. 60 g $Hg(CN)_2$ zugefügt, so erwärmt man für 5 Minuten auf dem Wasserbad, um die Reaktion in Gang zu bringen und gibt bei Raumtemperatur den Rest zu. Es entsteht eine in der Kälte zähe, teerige Masse, die zur Vervollständigung der Reaktion eine Stunde auf dem Wasserbad erwärmt wird. Man extrahiert mit einer Mischung aus Benzol und Aceton (1:1). Die Extraktionsflüssigkeit wird mit gesättigter NaCl-Lösung mehrmals ausgeschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird im Feinvakuum aus der Retorte bei einer Ölbadtemperatur von 92 - 102° C destilliert. Der Retortenbügel muß mehrmals abgeflammt werden, um ein Verstopfen durch entstandene Kristalle zu vermeiden. Nach dem Umkristallisieren aus Äthanol erhält man farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 74 - 75° C.

Ausbeute: 67 g Rohprodukt, Schmp.: 66-68° C (68 % d.Th.)

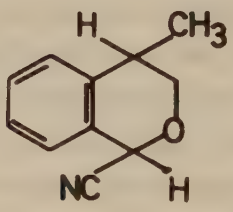
Analyse: $C_{12}H_{13}NO$ (187,23)

5,126 mg Substanz: 14,447 mg CO_2, 3,276 mg H_2O

6,064 mg Substanz: 0,411 ml N_2 (736,0 Torr, 27,6° C)

Ber.:	C 76,97	H 7,00	N 7,48
Gef.:	C 76,92	H 7,15	N 7,45

4-Methyl-1-cyan-isochroman (18)



In einem 1 Ltr. Dreihalskolben mit KPG-Rührer, Tropftrichter und Rückflußkühler werden 80 g (0,54 Mol) 4-Methylisochroman in 480 ml Tetrachlorkohlenstoff unter Ausschluß von Feuchtigkeit gelöst und in Gegenwart von UV-Licht tropfenweise mit 86 g (0,54 Mol) Brom versetzt. Nach Zugabe der ersten 20 Tropfen Brom wartet man das Anspringen der Reaktion ab, um dann innerhalb von 90 Minuten den Rest einzutropfen. Danach bestrahlt man noch weitere 10 Minuten, um die Reaktion zu vervollständigen. Der Ansatz wird im Vakuum eingeengt und der Rückstand in ein 800 ml Becherglas überführt. Man gibt zunächst 20 - 30 g fein gepulvertes $Hg(CN)_2$ in kleinen Anteilen zu und wartet vor jedem weiteren Zusatz, ob es zur Erwärmung kommt. Falls das nicht der Fall ist, erwärmt man ganz vorsichtig auf dem Wasserbad und hält die Innentemperatur auf ca. 30° C. Es kommt dann bei weiterer Zugabe von $Hg(CN)_2$ zum plötzlichen Aufkochen. (Man muß bestrebt sein, hierbei die Temperatur möglichst niedrig zu halten, da es bei höheren Temperaturen zu zunehmender Verharzung des Ansatzes kommt). Insgesamt gibt man 180 g (0,71 Mol) $Hg(CN)_2$ zu. Wenn alles zugegeben ist,

erwärmt man noch 30 Minuten auf dem Wasserbad. Das noch warme, viskose Gemisch wird dann mit einer Benzol-Aceton-Mischung (1:1) mehrmals extrahiert. Die Extraktionsflüssigkeit wird zweimal mit 150 ml gesättigter NaCl-Lösung ausgeschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird bei einer Luftbadtemperatur von 110 - 115° C aus der Retorte destilliert. Das Destillat erstarrt schon im Retortenbügel zu farblosen Kristallen, die, aus Äthanol umkristallisiert, bei 93 - 94° C schmelzen.

Ausbeute: 14 g Rohprodukt, Schmp.: 90° C (15 % d.Th.)

Analyse: $C_{11}H_{11}NO$ (173,21)

3,874 mg Substanz: 10,810 mg CO_2, 2,153 mg H_2O

3,996 mg Substanz: 0,289 ml N_2 (737,5 Torr, 27,1° C)

Ber.: C 76,27 H 6,40 N 8,09

Gef.: C 76,15 H 6,22 N 7,98

3-Methyl-1-cyan-isochroman

Analog dem 4-Methyl-1-cyan-isochroman wird 3-Methyl-1-cyan-isochroman hergestellt. - Der Rückstand wird im Feinvakuum bei einer Luftbadtemperatur von 110 - 120° C destilliert. Das Destillat erstarrt in der Vorlage kristallin. Die farblosen Kristalle werden zweimal aus Äthanol umkristallisiert und schmelzen bei 69 - 72° C.

Ausbeute: 18 g Rohprodukt, Schmp.: 58-60° C (19 % d.Th.)

Analyse: $C_{11}H_{11}NO$ (173,21)

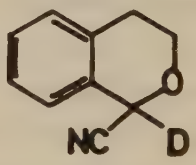
3,557 mg Substanz: 9,857 mg CO_2, 1,959 mg H_2O

2,833 mg Substanz: 0,203 ml N_2 (729,5 Torr, 26,0° C)

Ber.: C 76,27 H 6,40 N 8,09

Gef.: C 75,63 H 6,16 N 7,85

1-Deutero-1-cyan-isochroman (26)



In einem 250 ml Dreihalskolben mit Rückflußkühler, Tropftrichter und KPG-Rührer werden unter Ausschluß von Feuchtigkeit 5,0 g (0,031 Mol) 1-Cyan-isochroman in 50 g absolutem Äther gelöst und in einem Kältebad von -10° C gekühlt. Innerhalb von 40 Minuten tropft man 33 ml 0,8 n ätherische Phenyllithiumlösung zu, wobei ein feiner, gelber Niederschlag entsteht. Man rührt die Suspension noch eine Stunde in der Kälte und läßt dann auf Raumtemperatur aufwärmen. Nach erneutem Abkühlen auf -10° C gibt man tropfenweise 6,5 g D_2O zu. Der gelbe Niederschlag löst sich schnell auf, dabei fällt aber LiOD aus. Man läßt auf Raumtemperatur aufwärmen und rührt noch eine Stunde. Der Niederschlag wird abfiltriert, das Filtrat mit 5 g D_2O ausgeschüttelt und über Natriumsulfat ge-

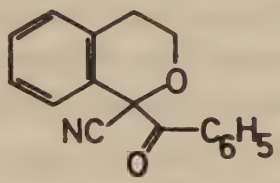
trocknet. Man engt im Vakuum ein und destilliert den Rückstand bei 141 - 142° C im Wasserstrahlvakuum. Man erhält ein klares, farbloses Destillat. $n_D^{19,5}$ = 1,5434
Ausbeute: 1,4 g (28 % d.Th.) Das NMR-Spektrum zeigt eine Deuterierung von etwa 80 %.

Analyse: $C_{10}H_8DNO$ (160,18)

2,102 mg Substanz: 5,761 mg CO_2, 1,087 mg H_2O + D_2O (8:1)
4,925 mg Substanz: 0,365 ml N_2 (740,0 Torr, 28,1° C)

Ber.:	C 75,0	H+D (8:1)	6,24	N 8,75
Gef.:	C 74,79	H+D (8:1)	6,3	N 8,18

1-Benzoyl-1-cyan-isochroman (27)



In einem 250 ml Dreihalskolben mit Rückflußkühler, Tropftrichter und KPG-Rührer werden unter Ausschluß von Feuchtigkeit 7,7 g (0,048 Mol) 1-Cyan-isochroman in 70 g absolutem Dioxan und 30 g absolutem Äther gelöst und in einem Kältebad von -10° C gekühlt. Innerhalb von 30 Minuten tropft man 42 ml einer 1,15 n ätherischen Phenyllithiumlösung zu, wobei ein feiner, gelber Niederschlag entsteht.

Man rührt die Suspension noch eine Stunde in der Kälte und läßt dann auf Raumtemperatur erwärmen. Nach erneutem Abkühlen auf -10° C gibt man tropfenweise 10 g (0,071 Mol) frisch destilliertes Benzoylchlorid, gelöst in 20 g Dioxan, hinzu. Die gelbe Farbe des Niederschlages verschwindet rasch. Nach Zugabe des Benzoylchlorids wird eine Stunde in der Kälte und eine weitere Stunde bei Siedetemperatur gerührt. Man filtriert vom Niederschlag ab und wäscht den Rückstand mehrmals mit Äther. Filtrat und Waschflüssigkeit werden vereinigt und nacheinander mit 50 ml Wasser, 50 ml 5-prozentiger Natronlauge und 50 ml Wasser ausgeschüttelt und über Natriumsulfat getrocknet. Man engt im Vakuum ein und destilliert im Feinvakuum aus der Retorte bei einer Luftbadtemperatur von 150 - 160° C. Das etwas trübe, farblose Destillat wird nach dem Anreiben mit Äthanol kristallin. Man erhält nach dem Umkristallisieren aus Äthanol farblose Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 83 - 84° C.

Ausbeute: 1,8 g Rohprodukt, Schmp.: 70-75° C (14 % d.Th.)

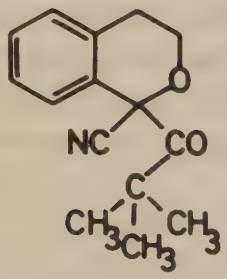
Analyse: $C_{17}H_{13}NO_2$ (263,28)

4,320 mg Substanz: 12,225 mg CO_2, 1,924 mg H_2O

4,738 mg Substanz: 0,225 ml N_2 (726,0 Torr, $27,0^{\circ}$ C)

Ber.:	C 77,55	H 4,98	N 5,32
Gef.:	C 77,23	H 4,98	N 5,16

1-Pivaloyl-1-cyan-isochroman (28)



In einem 250 ml Dreihalskolben mit Rückflußkühler, Tropftrichter und KPG-Rührer werden unter Feuchtigkeitsausschluß 4,0 g (0,025 Mol) 1-Cyan-isochroman in 40 g absolutem Dioxan und 20 g absolutem Äther gelöst. Man kühlt in einem Kältebad von -10° C ab und gibt tropfenweise 27 ml einer 0,93 n ätherischen Phenyllithiumlösung zu. Es entsteht ein feiner, gelber Niederschlag. Zur Vervollständigung der Reaktion rührt man noch eine Stunde in der Kälte und wärmt dann auf Raumtemperatur auf. Man kühlt erneut auf -10° C ab und tropft 4,2 g (0,035 Mol) frisch destilliertes Pivalinsäurechlorid, gelöst in 20 ml absolutem Äther, zu. Nach Zugabe des Säurehalogenids läßt man eine Stunde in der Kälte und drei weitere Stunden bei Siedetemperatur reagieren. Nach dem Abkühlen wird vom Niederschlag abfiltriert und der Rückstand mehrmals mit Äther gewaschen. Filtrat und Waschflüssigkeit werden vereinigt und mit 50 ml Wasser, 50 ml 5-prozentiger Natronlauge und 50 ml Wasser ausgeschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird im Feinvakuum

bei einer Luftbadtemperatur von 122 - 132° C aus der Retorte destilliert. Das Destillat kristallisiert nach dem Anreiben mit Alkohol. Die farblosen Kristalle schmelzen nach dem Umkristallisieren aus Äthanol bei 72 - 73° C.

Ausbeute: 1,6 g Rohprodukt, Schmp.: 70-72° C (26 % d.Th.)

Analyse: $C_{15}H_{17}NO_2$ (243,29)

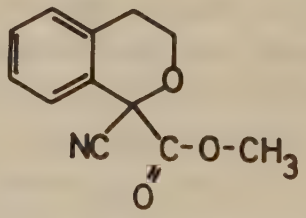
4,999 mg Substanz: 13,560 mg CO_2, 3,153 mg H_2O

4,549 mg Substanz: 0,231 ml N_2 (733,0 Torr, 26,5° C)

Ber.: C 74,05 H 7,04 N 5,76

Gef.: C 74,03 H 7,06 N 5,58

1-Cyan-isochroman-1-carbonsäuremethylester (29)



In einem 250 ml Dreihalskolben mit Rückflußkühler, Tropftrichter und KPG-Rührer werden unter dem Ausschluß von Feuchtigkeit 4,0 g (0,025 Mol) 1-Cyan-isochroman in 40 g absolutem Dioxan und 20 g absolutem Äther gelöst und in einem Kältebad von -10° C abgekühlt. Man gibt tropfenweise 26 ml einer 0,81 n ätherischen Phenyllithiumlösung zu. In der klaren Lösung entsteht ein gelber Niederschlag.

Es wird eine Stunde in der Kälte gerührt und dann auf Raumtemperatur aufgewärmt. Man kühlt erneut im Kältebad ab und tropft 3,7 g (0,04 Mol) frisch destillierten Chlorameisensäuremethylester, gelöst in 20 g absolutem Äther, hinzu. Man läßt eine Stunde in der Kälte und drei weitere Stunden bei Siedetemperatur reagieren. Vom entstandenen hellen Niederschlag wird abfiltriert und der Rückstand mehrmals mit Äther gewaschen. Filtrat und Waschflüssigkeit werden vereinigt und mit Wasser ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wird im Vakuum eingeengt und der Rückstand im Feinvakuum bei einer Luftbadtemperatur von 110 - 115° C aus der Retorte destilliert. Die farblose, schwach viskose Flüssigkeit erstarrt bei der Zugabe von etwas Alkohol kristallin. Man kristallisiert aus Äthanol um. Die farblosen Kristalle schmelzen bei 73 - 75° C.

Ausbeute: 1,6 g Rohprodukt, Schmp.: 68-72° C (30 % d.Th.)

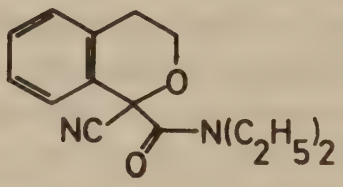
Analyse: $C_{12}H_{11}NO_3$ (217,22)

4,432 mg Substanz: 10,733 mg CO_2, 2,028 mg H_2O

6,448 mg Substanz: 0,355 ml N_2 (730,5 Torr, 26,5° C)

Ber.:	C 66,35	H 5,10	N 6,45
Gef.:	C 66,09	H 5,12	N 6,03

1-Cyan-isochroman-1-carbonsäurediäthylamid (30)



In einem 250 ml Dreihalskolben mit KPG-Rührer, Tropftrichter und Rückflußkühler werden unter Ausschluß von Feuchtigkeit 4,8 g (0,03 Mol) 1-Cyan-isochroman in 40 g absolutem Äther gelöst und in einem Kältebad von -10° C abgekühlt. Innerhalb von 30 Minuten läßt man 49 ml einer 0,61 n ätherischen Phenyllithiumlösung zutropfen, wobei ein gelber Niederschlag entsteht. Man läßt auf Raumtemperatur erwärmen, um die Reaktion zu vervollständigen. Nach dem erneuten Abkühlen werden 8,0 g (0,059 Mol) Diäthylcarbamoylchlorid, gelöst in 20 ml absolutem Äther, tropfenweise zugegeben. Die Farbe des Niederschlages hellt sich sichtbar auf. Wenn alles zugetropft ist, erwärmt man noch 5 Stunden zum Rückfluß. Nach dem Abkühlen gibt man 80 ml Äther zu, filtriert vom Niederschlag ab, schüttelt mit Wasser aus, trennt den Äther ab und engt, ohne zu trocknen, im Vakuum ein. Dabei entstehen farblose Kristalle, die, dreimal aus Äthanol umkristallisiert, bei 117 – 118° C schmelzen.

Ausbeute: 2,6 g Rohprodukt, Schmp.: 116° C (34 % d.Th.)

Analyse: $C_{15}H_{18}N_2O_2$ (258,31)

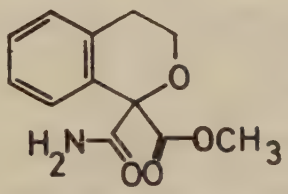
3,810 mg Substanz: 9,673 mg CO_2, 2,230 mg H_2O

5,595 mg Substanz: 0,559 ml N_2 (729,0 Torr, 27,2° C)

Ber.: C 69,74 H 7,02 N 10,85

Gef.: C 69,29 H 6,55 N 10,90

1-Methoxycarbonyl-isochroman-1-carbonsäureamid (31)



In einem 100 ml Dreihalskolben mit KPG-Rührer, Rückflußkühler und Gaseinleitungsrohr werden in 4 g Methanol und 20 g Äther 1,5 g (0,0069 Mol) 1-Cyan-isochroman-1-carbonsäuremethylester gelöst und in einem Eisbad gekühlt. Man leitet einen kräftigen Strom von Chlorwasserstoff ein, wobei es zum Rückfluß kommt. Nach 30 Minuten entfernt man das Kältebad und leitet für weitere 2 Stunden bei Raumtemperatur kräftig Chlorwasserstoff ein. Der Ansatz wird im Vakuum eingeengt und der Rückstand mit 2 ml Äthanol versetzt. Es entstehen farblose Kristalle, die, dreimal aus Äthanol umkristallisiert, bei 180 - 182° C schmelzen.

Ausbeute: 1,2 g Rohprodukt, Schmp.: 175-176° C (74 % d.Th.)

Analyse: $C_{12}H_{13}NO_4$ (235,23)

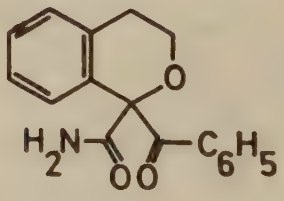
3,541 mg Substanz: 7,960 mg CO_2, 1,733 mg H_2O

3,618 mg Substanz: 0,194 ml N_2 (736,0 Torr, 27,9° C)

Ber.: C 61,27 H 5,57 N 5,96

Gef.: C 61,35 H 5,48 N 5,89

1-Benzoyl-isochroman-1-carbonsäureamid (32)



In einem 250 ml Dreihalskolben mit KPG-Rührer, Rückflußkühler und Gaseinleitungsrohr werden in 20 g Methanol und 120 g Äther 7,0 g (0,027 Mol) 1-Benzoyl-1-cyan-isochroman gelöst. Man leitet bei Raumtemperatur 7 Stunden kräftig Chlorwasserstoff ein. Wenn die Selbsterwärmung nachläßt, gibt man 1 ml Wasser zu und leitet weiter Chlorwasserstoff ein. Man engt den Ansatz auf 20 ml ein. Es bilden sich farblose Kristalle, die, dreimal aus Äthanol umkristallisiert, bei 210 - 212° C schmelzen.

Ausbeute: 5,1 g Rohprodukt, Schmp.: 208° C (67 % d.Th.)

Analyse: $C_{17}H_{15}NO_3$ (281,30)

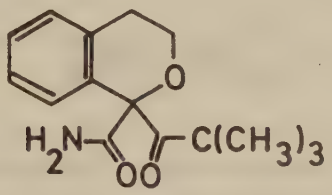
2,598 mg Substanz: 6,877 mg CO_2, 1,260 mg H_2O

4,020 mg Substanz: 0,176 ml N_2 (739,0 Torr, 27,0° C)

Ber.: C 72,58 H 5,37 N 4,98

Gef.: C 72,24 H 5,43 N 4,84

1-Pivaloyl-isochroman-1-carbonsäureamid (33)



In einem 100 ml Dreihalskolben mit KPG-Rührer, Rückflußkühler und Gaseinleitungsrohr werden in 5 g Methanol und 40 g Äther 2,4 g (0,0099 Mol) 1-Pivaloyl-1-cyan-isochroman gelöst und in einem Eisbad gekühlt. Man leitet für 5 Stunden kräftig Chlorwasserstoff ein, wobei es zur Selbsterwärmung kommt. Wenn die Erwärmung nachläßt, gibt man 0,5 ml Wasser zu und entfernt nach 30 Minuten das Kältebad, um bei Raumtemperatur weiter Chlorwasserstoff einzuleiten. Der Ansatz wird im Vakuum eingeengt. Die farblosen Kristalle werden dreimal aus Äthanol umkristallisiert und schmelzen bei 161 - 165° C.

Ausbeute: 1,2 g Rohprodukt, Schmp.: 150° C (46 % d.Th.)

Analyse: $C_{15}H_{19}NO_3$ (261,31)

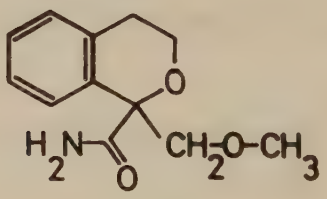
4,218 mg Substanz: 10,685 mg CO_2, 2,754 mg H_2O

5,246 mg Substanz: 0,261 ml N_2 (723,5 Torr, 25,6° C)

Ber.: C 68,94 H 7,33 N 5,36

Gef.: C 69,13 H 7,31 N 5,41

1-Methoxymethyl-isochroman-1-carbonsäureamid (34)



In einem 100 ml Dreihalskolben mit KPG-Rührer, Rückflußkühler und Gaseinleitungsrohr werden in 4 g Methanol und 20 g Äther 1,4 g (0,0069 Mol) 1-Methoxymethyl-1-cyan-isochroman gelöst und in einem Eisbad gekühlt. Man leitet einen kräftigen Strom von Chlorwasserstoff ein, wobei es zum Rückfluß kommt. Nach 30 Minuten entfernt man das Kältebad und leitet für weitere 2 Stunden bei Raumtemperatur kräftig Chlorwasserstoff ein. Der Ansatz wird im Vakuum eingeengt und der Rückstand mit 2 ml Äthanol versetzt. Es entstehen farblose Kristalle, die, dreimal aus Äthanol umkristallisiert, bei 135 - 137° C schmelzen.

Ausbeute: 0,30 g Rohprodukt, Schmp.: 133-135° C (20 % d.Th.)

Analyse: $C_{12}H_{15}NO_3$ (221,25)

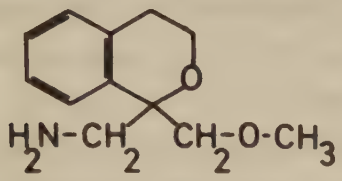
4,574 mg Substanz: 10,933 mg CO_2, 2,728 mg H_2O

3,014 mg Substanz: 0,175 ml N_2 (734,5 Torr, 28,0° C)

Ber.: C 65,14 H 6,83 N 6,33

Gef.: C 65,23 H 6,67 N 6,36

1-Aminomethyl-1-methoxymethyl-isochroman (35)



In einem 250 ml Dreihalskolben mit KPG-Rührer, Rückflußkühler und Tropftrichter gibt man unter Ausschluß von Feuchtigkeit zu 20 g absolutem Äther 0,6 g Lithium-aluminiumhydrid. Unter kräftigem Rühren tropft man innerhalb von 30 Minuten eine Lösung aus 2,5 g (0,012 Mol) 1-Methoxymethyl-1-cyan-isochroman in 20 g absolutem Äther hinzu. Wenn die Selbsterwärmung nachläßt, erhitzt man noch 30 Minuten zum Rückfluß. Nach dem Abkühlen hydrolysiert man vorsichtig mit 80 ml einer 20-prozentigen Seignettesalzlösung. Man trennt die ätherische Phase ab und schüttelt die wäßrige Phase noch dreimal mit je 70 ml Äther aus. Die Ätherauszüge werden vereinigt, über Kaliumkarbonat getrocknet und im Vakuum auf ca. 10 ml eingeengt. Beim Einleiten von Chlorwasserstoff entsteht eine Schmiere, die beim Anreiben mit dem Spatel kristallin wird. Man saugt die Kristalle ab, wäscht sie mehrmals mit Äther und löst sie in Wasser. Beim Alkalisieren mit NaOH-Plätzchen scheidet sich die Base ab, die mit Äther ausgeschüttelt wird. Nach dem Trocknen über Kaliumkarbonat wird der Äther im Vakuum verdampft und der Rückstand im

Feinvakuum aus der Retorte destilliert. Nach einem geringen Vorlauf geht die Hauptfraktion bei einer Luftbadtemperatur von 90 - 100° C über. Man erhält ein klares, farbloses Destillat. n_D^{18} : 1,5459

Ausbeute: 0,95 g (38 % d.Th.)

Analyse: $C_{12}H_{17}NO_2$ (207,26)

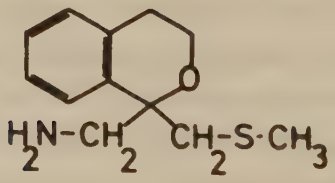
5,596 mg Substanz: 14,277 mg CO_2, 4,109 mg H_2O

4,085 mg Substanz: 0,249 ml N_2 (728,5 Torr, 26,9° C)

Ber.: C 69,54 H 8,27 N 6,76

Gef.: C 69,63 H 8,22 N 6,65

1-Aminomethyl-1-methylmercaptomethyl-isochroman (36)



In einem 250 ml Dreihalskolben mit KPG-Rührer, Rückflußkühler und Tropftrichter gibt man unter Ausschluß von Feuchtigkeit zu 20 g absolutem Äther 0,7 g Lithium-aluminium-hydrid. Unter kräftigem Rühren tropft man innerhalb von 30 Minuten eine Lösung von 3,0 g (0,014 Mol) 1-Methylmercaptomethyl-1-cyan-isochroman in 20 g absolutem Äther hinzu. Wenn die Selbsterwärmung nachläßt, erhitzt man noch 30 Minuten zum Rückfluß. Nach dem Abkühlen hydrolysiert

man vorsichtig mit 80 ml einer 20-prozentigen Seignettesalzlösung. Man trennt die ätherische Phase ab und schüttelt die wäßrige Phase noch dreimal mit je 70 ml Äther aus. Die Ätherauszüge werden vereinigt, über Kaliumkarbonat getrocknet und im Vakuum auf ca. 10 ml eingeengt. Beim Einleiten von Chlorwasserstoff entsteht eine Schmiere, die beim Anreiben mit dem Spatel kristallin wird. Man saugt die Kristalle ab, wäscht sie mehrmals mit Äther und löst sie in Wasser. Beim Alkalisieren mit NaOH-Plätzchen scheidet sich die Base ab, die mit Äther ausgeschüttelt wird. Nach dem Trocknen über Kaliumkarbonat wird der Äther im Vakuum verdampft und der Rückstand im Feinvakuum aus der Retorte destilliert. Nach einem geringen Vorlauf geht die Hauptfraktion bei einer Luftbadtemperatur von 120 - 125° C über. Man erhält ein klares, farbloses Destillat.

$n_D^{18,5}$: 1,5820

Ausbeute: 1,2 g (38 % d.Th.)

Analyse: $C_{12}H_{17}NOS$ (223,33)

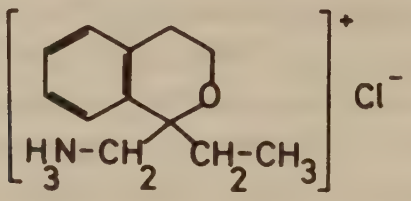
2,932 mg Substanz: 6,950 mg CO_2, 2,061 mg H_2O

4,371 mg Substanz: 0,233 ml N_2 (728,5 Torr, 27,2° C)

7,03 mg Substanz: 3,20 ml 0,02 n $Ba(ClO_4)_2$

Ber.:	C 64,53	N 6,27	S 14,36	H 7,67
Gef.:	C 64,69	N 5,81	S 14,26	H 7,87

1-Aminomethyl-1-äthyl-isochroman-HCl (37)



In einem 250 ml Dreihalskolben mit KPG-Rührer, Tropftrichter und Rückflußkühler gibt man unter Ausschluß von Feuchtigkeit zu 20 g absolutem Äther 0,6 g Lithium-aluminium-hydrid. Unter kräftigem Rühren tropft man innerhalb von 30 Minuten eine Lösung von 2,5 g (0,013 Mol) 1-Äthyl-1-cyan-isochroman in 20 g absolutem Äther hinzu. Wenn alles zugetropft ist, erwärmt man noch 30 Minuten zum Rückfluß. Nach dem Abkühlen hydrolysiert man vorsichtig mit 50 ml einer 20-prozentigen Seignettesalzlösung, trennt die ätherische Phase ab, schüttelt die wäßrige Phase noch dreimal mit je 50 ml Äther aus und trocknet die vereinigten Ätherauszüge über Kaliumkarbonat. Man engt im Vakuum auf ca. 10 ml ein. Beim Einleiten von Chlorwasserstoff scheidet sich das Hydrochlorid feinkristallin ab. Die farblosen Kristalle werden in siedendem Äthanol gelöst und die Kristallisation durch Zugabe von Äther vervollständigt. Man wiederholt diesen Vorgang zweimal und erhält Kristalle, die auf einem vorgeheizten Metallblock bei 270° C unter Zersetzung schmelzen.

Ausbeute: 0,65 g Rohprodukt, Schmp.: 175-180° C (22 % d.Th.)

Analyse: $C_{12}H_{18}ClNO$ (227,73)

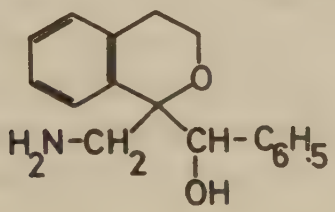
3,563 mg Substanz: 8,192 mg CO_2, 2,502 mg H_2O

4,199 mg Substanz: 0,230 ml N_2 (729,5 Torr, 25,9° C)

9,48 mg Substanz: 2,37 ml 0,02 n $AgNO_3$

Ber.:	C 63,28	H 7,97	N 6,15	Cl 15,57
Gef.:	C 62,75	H 7,86	N 6,00	Cl 15,92

1-Aminomethyl-1-(hydroxy-phenylmethyl)-isochroman (38)



In einem 250 ml Dreihalskolben mit KPG-Rührer, Tropftrichter und Rückflußkühler gibt man unter Ausschluß von Feuchtigkeit zu 40 ml absolutem Äther 2,0 g Lithium-aluminium-hydrid. Unter kräftigem Rühren tropft man innerhalb von 30 Minuten 4,0 g (0,015 Mol) 1-Benzoyl-1-cyan-isochroman, gelöst in 30 g absolutem Äther, hinzu. Wenn die Selbsterwärmung nachgelassen hat, erhitzt man noch 30 Minuten zum Rückfluß. Nach dem Abkühlen hydrolysiert man vorsichtig mit 80 ml einer 20-prozentigen Seignette-salzlösung. Man trennt die ätherische Phase ab und schüt-

telt die wäßrige Phase noch dreimal mit je 70 ml Äther aus. Die Ätherauszüge werden vereinigt, über Kaliumkarbonat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Dabei entstehen farblose Kristalle, die, dreimal aus einem Ligroin-Essigester-Gemisch (10:1 - 20:1) umkristallisiert, bei 133-135° C schmelzen.

Ausbeute: 2,5 g Rohprodukt, Schmp.: 125-127° C (62 % d.Th.)

Analyse: $C_{17}H_{19}NO_2$ (269,33)

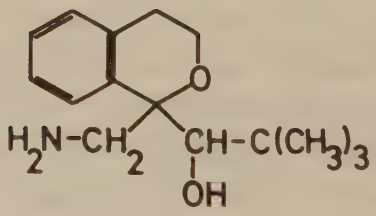
3,705 mg Substanz: 10,267 mg CO_2, 2,306 mg H_2O

3,246 mg Substanz: 0,152 ml N_2 (729,5 Torr, 26,3° C)

Ber.: C 75,81 H 7,11 N 5,20

Gef.: C 75,63 H 6,96 N 5,13

1-Aminomethyl-1-(1-hydroxy-2,2-dimethyl-propyl)-isochroman (39)



In einem 250 ml Dreihalskolben mit Tropftrichter, Rückflußkühler und KPG-Rührer gibt man unter Ausschluß von Feuchtigkeit zu 40 ml absolutem Äther 2,0 g Lithiumaluminium-hydrid. Unter kräftigem Rühren tropft man

innerhalb von 30 Minuten eine Lösung von 4,4 g (0,018 Mol) 1-Pivaloyl-1-cyan-isochroman in 25 g absolutem Äther hinzu. Wenn die Selbsterwärmung nachläßt, erhitzt man noch 30 Minuten zum Rückfluß. Nach dem Abkühlen gibt man 50 ml Äther zu und hydrolysiert dann vorsichtig mit 80 ml einer 20-prozentigen Seignettesalzlösung. Man trennt die ätherische Phase ab und schüttelt die wäßrige Phase noch dreimal mit je 70 ml Äther aus. Die Ätherauszüge werden vereinigt, über Kaliumkarbonat getrocknet und im Vakuum auf ca. 50 ml eingeengt. Beim Einleiten von Chlorwasserstoff entstehen Kristalle, die nach dem Abtrennen mit Petroläther gewaschen werden. Man löst sie in 30 ml 20-prozentiger Natronlauge und schüttelt dreimal mit je 30 ml Äther aus. Die ätherische Phase wird über Kaliumkarbonat getrocknet und im Vakuum eingeengt, dabei entstehen farblose Kristalle, die, dreimal aus Ligroin umkristallisiert, bei 140° C schmelzen.

Ausbeute: 2,1 g Rohprodukt, Schmp.: 138° C (47 % d.Th.)

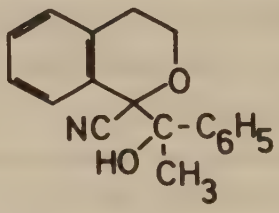
Analyse: $C_{15}H_{23}NO_2$ (249,34)

2,941 mg Substanz: 7,773 mg CO_2, 2,439 mg H_2O

2,991 mg Substanz: 0,152 ml N_2 (729,5 Torr, 26,0° C)

Ber.:	C 72,25	H 9,30	N 5,62
Gef.:	C 72,13	H 9,28	N 5,57

1-(1-Hydroxy-1-phenyl-äthyl)-1-cyan-isochroman (40)



In einem 250 ml Dreihalskolben mit KPG-Rührer, Tropftrichter und Rückflußkühler werden unter Ausschluß von Feuchtigkeit 3,0 g (0,011 Mol) 1-Benzoyl-1-cyan-isochroman in 30 g absolutem Äther gelöst und bei Raumtemperatur tropfenweise mit 12 ml einer 0,92 n ätherischen Methylmagnesiumjodidlösung versetzt. Es entsteht sofort ein weißer Niederschlag. Wenn alles Grignardreagenz zugegeben ist, erhitzt man noch 2 Stunden am Rückfluß. Nach dem Abkühlen gibt man so lange 5 n HCl zu, bis sich der Niederschlag aufgelöst hat. Man trennt den Äther ab und schüttelt dreimal mit je 30 ml Methylenchlorid aus. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Den Rückstand reibt man mit 3-5 ml Äthanol an und läßt durchkristallisieren. Die farblosen Kristalle werden in siedendem Essigester gelöst und das Kristallisat durch Zugabe von Ligroin vervollständigt. Nach dreimaligem Umkristallisieren schmilzt die Substanz bei 174 - 176° C.

Ausbeute: 1,0 g Rohprodukt, Schmp.: 170-175° C (33 % d.Th.)

Analyse: $C_{18}H_{17}NO_2$ (279,32)

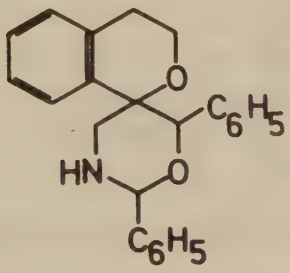
2,605 mg Substanz: 7,426 mg CO_2, 1,450 mg H_2O

4,320 mg Substanz: 0,205 ml N_2 (729,5 Torr, 26,1° C)

Ber.: C 77,39 H 6,13 N 5,01

Gef.: C 77,80 H 6,23 N 5,20

Benzo(d)-1,8-dioxa-7,9-diphenyl-10-aza-spiro(5.5)undecan (41)



In einem 100 ml Kolben werden 2,0 g (0,0074 Mol) 1-Aminomethyl-1-(hydroxy-phenylmethyl)-isochroman in 70-80 ml Benzol gelöst und 6 Stunden mit 0,8 g (0,0074 Mol) frisch destilliertem Benzaldehyd am Wasserabscheider erwärmt. Man engt den Kolbeninhalt im Vakuum ein und gibt auf den Rückstand 2-4 ml Äthanol. Es entstehen farblose Kristalle, die, dreimal aus Äthanol umkristallisiert, bei 125 - 127° C schmelzen. Der Mischschmelzpunkt mit dem Ausgangsprodukt liegt bei 108 - 109° C.

Ausbeute: 2,0 g Rohprodukt, Schmp.: 120-122° C (76 % d.Th.)

Analyse: $C_{24}H_{23}NO_2$ (357,43)

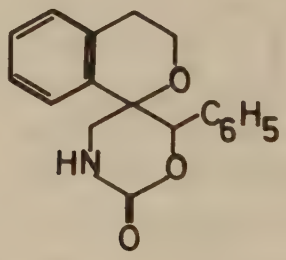
3,717 mg Substanz: 10,959 mg CO_2, 2,166 mg H_2O

4,877 mg Substanz: 0,164 ml N_2 (729,0 Torr, 26,4° C)

Ber.: C 80,64 H 6,94 N 3,92

Gef.: C 80,46 H 6,52 N 3,68

Benzo(d)-1,8-dioxa-7-phenyl-10-aza-spiro(5.5)undecan-9-on (42)



In einem 250 ml Dreihalskolben mit KPG-Rührer, Rückflußkühler und Tropftrichter werden 2,5 g (0,0093 Mol) 1-Aminomethyl-1-(hydroxy-phenylmethyl)-isochroman in 120 ml Benzol gelöst und mit einer Lösung aus 2,5 g KOH in 20 g H_2O kräftig verrührt. Man kühlt in einem Eisbad ab und tropft eine Lösung von 4,0 g (0,041 Mol) Phosgen in 50 ml Toluol hinzu. Danach entfernt man das Kältebad und läßt noch 5 Stunden bei Raumtemperatur reagieren. Man trennt die organische Phase ab, trocknet sie über Natriumsulfat

und engt sie im Vakuum ein. Den zähflüssigen Rückstand reibt man in einer Abdampfschale mit einem Gemisch aus Aceton und Petroläther 1 : 1 an und läßt mehrere Stunden unter wiederholtem Umrühren stehen. Es bilden sich farblose Kristalle, die, dreimal aus Äthanol umkristallisiert, bei 222 - 225° C schmelzen. Die Substanz kristallisiert sehr langsam.

Ausbeute: 0,5 g Rohprodukt, Schmp. 205-207° C (18 % d.Th.)

Analyse: $C_{18}H_{17}NO_3$ (295,32)

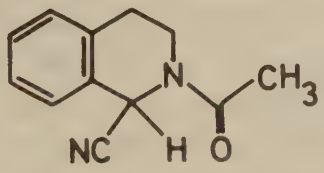
4,152 mg Substanz: 11,119 mg CO_2, 2,147 mg H_2O

5,326 mg Substanz: 0,230 ml N_2 (729,5 Torr, 24,7° C)

Ber.: C 73,20 H 5,80 N 4,74

Gef.: C 73,08 H 5,79 N 4,75

2-Acetyl-1-cyan-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (48)



1) In einem 1 Ltr. Dreihalskolben mit KPG-Rührer, Tropftrichter und Rückflußkühler werden 20 g (0,15 Mol) 3,4-Dihydroisochinolin in 400 ml Methylenchlorid gelöst und kräftig mit einer Lösung von 36 g (0,55 Mol) Kaliumcyanid in 140 ml Wasser gerührt. Dazu tropft man innerhalb von

80 Minuten 27 g (0,34 Mol) Acetylchlorid. Das Reaktionsgefäß wird in einem Eisbad gekühlt. Wenn alles zugetropft ist, läßt man noch 6 Stunden bei Raumtemperatur reagieren. Man trennt die organische Phase ab, schüttelt sie nacheinander mit 200 ml Wasser, 200 ml 5-prozentiger Natronlauge, 200 ml Wasser, 200 ml 5-prozentiger Salzsäure und 200 ml Wasser aus, trocknet sie über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Zu dem Rückstand gibt man 5 - 10 ml Äthanol. Die farblosen Kristalle werden dreimal aus Äthanol umkristallisiert und schmelzen bei 114 - 116° C. Ausbeute: 10,7 g Rohprodukt, Schmp.: 113-114° C (36 % d.Th.)

2) In einem 500 ml Dreihalskolben mit KPG-Rührer, Tropftrichter und Rückflußkühler werden 32 g (1,2 Mol) Blausäure in 50 ml absolutem Äther gelöst und in einem Eisbad gekühlt. Dazu gibt man tropfenweise 100 g (0,76 Mol) 3,4-Dihydroisochinolin. Man entfernt das Kältebad und läßt über Nacht reagieren. Das überschüssige Lösungsmittel wird mit der Blausäure im Vakuum bei einer 40 - 50° C nicht übersteigenden Temperatur abdestilliert. Der Rückstand wird in einen 500 ml Dreihalskolben überführt und mit einer Spatelspitze wasserfreiem Zinkchlorid versetzt. Man tropft 140 g (1,4 Mol) Acetanhydrid zu. Wenn die Wärmeentwicklung nachgelassen hat, erhitzt man noch 90 Minuten zum Rückfluß. Nach dem Abkühlen neutralisiert man vorsichtig mit verdünnter Natronlauge und füllt den Ansatz auf ein Gesamtvolumen von 750 ml auf. Die schwarze Kristallschmiere wird

auf einen Tonteller aufgetragen und die isolierten Kristalle mit Alkohol gewaschen. Nach dreimaligem Umkristallisieren erhält man farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 114 - 116° C, die mit dem vorher beschriebenen Produkt keine Schmelzpunktsdepression ergeben.

Ausbeute: 69 g Rohprodukt, Schmp. 112-113° C (45 % d.Th.)

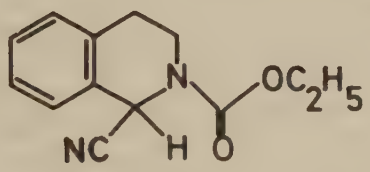
Analyse: $C_{12}H_{12}N_2O$ (200,23)

3,987 mg Substanz: 10,527 mg CO_2, 2,129 mg H_2O

4,252 mg Substanz: 0,538 ml N_2 (729,0 Torr, 23,8° C)

Ber.:	C 71,98	H 6,04	N 13,99
Gef.:	C 72,06	H 5,98	N 13,96

2-Äthoxycarbonyl-1-cyan-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (49)



1) In einem 500 ml Dreihalskolben mit Rückflußkühler, KPG-Rührer und Tropftrichter werden 10 g (0,076 Mol) 3,4-Dihydroisochinolin in 200 ml Methylenchlorid gelöst und mit einer Lösung von 18 g (0,28 Mol) Kaliumcyanid in 70 ml Wasser kräftig gerührt. Man kühlt den Kolben in einem Eisbad und tropft innerhalb von 30 Minuten 18,5 g (0,17 Mol) frisch destillierten Chlorameisensäureäthylester zu. Dann entfernt man das Kältebad und rührt noch

3 Stunden bei Raumtemperatur, wobei man öfters kontrolliert, ob sich die Phasen noch trennen. Man trennt die Methylenchloridschicht ab und schüttelt sie nacheinander mit 70 ml Wasser, 70 ml 5-prozentiger Salzsäure , 70 ml Wasser, 70 ml 5-prozentiger Natronlauge und 70 ml Wasser aus, trocknet sie über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Man reibt den Rückstand mit wenig Äthanol an. Es entstehen farblose Kristalle, die nach dem Umkristallisieren aus Äthanol bei 97 - 98° C schmelzen.
Ausbeute: 140 mg Rohprodukt, Schmp.: 96° C (8 % d.Th.)

2) In einem 250 ml Dreihalskolben mit KPG-Rührer, Tropftrichter und Rückflußkühler werden 12 g (0,44 Mol) Blausäure in 100 ml absolutem Äther gelöst, in einem Eisbad abgekühlt und tropfenweise mit 38 g (0,29 Mol) 3,4-Dihydroisochinolin versetzt. Man läßt über Nacht reagieren und engt dann den Ansatz im Vakuum ein. Der Rückstand wird in 350 ml Pyridin gelöst und 60 g (0,56 Mol) frisch destillierter Chlorameisensäureäthylester innerhalb von 30 Minuten zugetropft. Wenn die Selbsterwärmung nachgelassen hat, erwärmt man noch 1 Stunde zum Rückfluß. Das überschüssige Pyridin wird im Vakuum abdestilliert und der Rückstand mit 300 ml Wasser versetzt. Die entstandenen Kristalle werden mit Äthanol gewaschen und dreimal daraus umkristallisiert. Man erhält farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 99 - 100° C. Sie ergeben keine Schmelzpunktsdepression mit dem vorher beschriebenen Produkt.
Ausbeute: 38,5 g Rohprodukt, Schmp.: 97° C (57 % d.Th.)
Analyse: $C_{13}H_{14}N_2O_2$ (230,26)

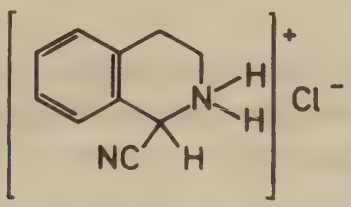
3,668 mg Substanz: 9,075 mg CO_2, 2,011 mg H_2O

4,360 mg Substanz: 0,489 ml N_2 (728,0 Torr, 28,6° C)

Ber.: C 67,81 H 6,13 N 12,17

Gef.: C 67,52 H 6,14 N 12,16

1-Cyan-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-HCl (51)



In einem 100 ml Dreihalskolben mit KPG-Rührer, Tropftrichter und Rückflußkühler werden 3 g (0,11 Mol) Blausäure in 10 ml absolutem Äther gelöst und in einem Kältebad von -10° C gekühlt. Man tropft 4,5 g (0,034 Mol) 3,4-Dihydroisochinolin, gelöst in 10 ml absolutem Äther, zu. Nach 2 Stunden entfernt man das Kühlbad und läßt über Nacht reagieren. Der Ansatz wird ohne Erwärmen im Vakuum eingeengt, dabei bilden sich halbfeste Massen, die in Methylenchlorid gelöst werden und beim Einleiten von Chlorwasserstoff ein kristallines Hydrochlorid bilden. Die farblosen Kristalle können aus Äthanol umkristallisiert werden, wobei der Geruch nach Blausäure auftritt. Die Substanz schmilzt auf einem vorgeheizten Metallblock bei 160 - 162° C unter Zersetzung.

Ausbeute: geringe Mengen

Analyse: $C_{10}H_{11}ClN_2$ (194,67)

2,885 mg Substanz: 6,485 mg CO_2; 1,477 mg H_2O

4,543 mg Substanz: 0,569 ml N_2 (740,5 Torr, 24,6° C)

11,43 mg Substanz: 2,98 ml 0,02n $AgNO_3$

Ber.: C 61,70 H 5,70 N 14,39 Cl 18,21

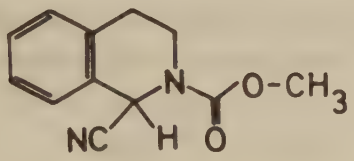
Gef.: C 61,35 H 5,73 N 14,00 Cl 18,37

Darstellung von 2-Methoxycarbonyl-1-cyan-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (52) und 2-Phenoxycarbonyl-1-cyan-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (53)

In einem 100 ml Dreihalskolben mit KPG-Rührer, Rückflußkühler und Tropftrichter werden 2,0 g (0,074 Mol) Blausäure in 20 ml absolutem Äther gelöst und in einem Eisbad gekühlt. Man tropft innerhalb von 30 Minuten 5,0 g (0,038 Mol) 3,4-Dihydroisochinolin, gelöst in 20 ml absolutem Äther, hinzu, entfernt das Kältebad und läßt über Nacht reagieren. Der Ansatz wird im Vakuum eingeengt, der Rückstand in 40 g Pyridin gelöst und in einen 250 ml Dreihalskolben überführt. Man tropft den frisch destillierten Chlorameisensäureester innerhalb von 30 Minuten hinzu und erwärmt, wenn die Selbsterwärmung nachgelassen hat, noch 30 Minuten zum Rückfluß. Das überschüssige Pyridin wird im Vakuum abdestilliert und der Rückstand mit 30 - 40 ml Wasser versetzt. Die Kristalle werden mit Alkohol

gewaschen und aus Äthanol dreimal umkristallisiert.

2-Methoxycarbonyl-1-cyan-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (52)



Es werden 9,0 g (0,095 Mol) Chlorameisensäuremethylester eingesetzt. Die farblosen Kristalle schmelzen bei 110 - 112° C.

Ausbeute: 4,8 g Rohprodukt, Schmp.: 108-110° C (59 % d.Th.)

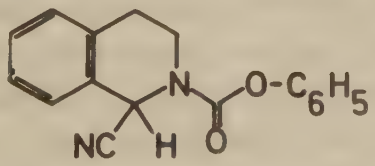
Analyse: $C_{12}H_{12}N_2O_2$ (216,23)

3,826 mg Substanz: 9,353 mg CO_2, 1,858 mg H_2O

4,920 mg Substanz: 0,585 ml N_2 (729,0 Torr, 27,3° C)

Ber.:	C 66,65	H 5,59	N 12,96
Gef.:	C 66,72	H 5,43	N 12,96

2-Phenoxycarbonyl-1-cyan-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (53)



Es werden 10,0 g (0,064 Mol) Chlorameisensäure-phenylester eingesetzt. Die farblosen Kristalle schmelzen bei 133 - 134° C.

Ausbeute: 5,2 g Rohprodukt, Schmp$_{Tr}$: 130-132° C (50 % d.Th.)

Analyse: $C_{17}H_{14}N_2O_2$ (278,30)

4,035 mg Substanz: 10,812 mg CO_2, 1,819 mg H_2O

5,302 mg Substanz: 0,485 ml N_2 (729,5 Torr, 25,8° C)

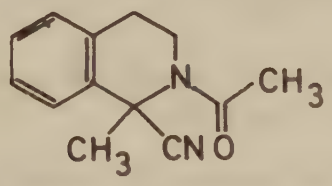
Ber.:	C 73,36	H 5,07	N 10,07
Gef.:	C 73,13	H 5,04	N 10,03

Alkylierung von 2-Acetyl-1-cyan-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin

In einem 250 ml Dreihalskolben mit KPG-Rührer, Tropftrichter und Rückflußkühler werden unter Ausschluß von Luftfeuchtigkeit 4 ml einer 30-prozentigen Natriumamid-Benzol-Suspension (ca. 0,031 Mol) mit 15 ml absolutem Benzol gemischt. Man erwärmt zum Rückfluß und tropft innerhalb von 30 Minuten 5,6 g (0,028 Mol) 2-Acetyl-1-cyan-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin, gelöst in 70 ml absolutem Benzol, hinzu. Wenn alles zugegeben ist, erwärmt man noch 2 Stunden. Es hat sich ein gelbgrüner, körniger Niederschlag gebildet, der sich rasch auflöst, wenn man 0,038 Mol des Alkylhalogenides, gelöst in 20 ml absolutem Benzol, tropfenweise zugibt. Danach wird noch 2 Stunden zum Rückfluß erwärmt. Der entstandene weiße Niederschlag

wird nach dem Abkühlen abfiltriert und das Filtrat zweimal mit je 60 ml Wasser gewaschen und durch Schütteln mit Natriumsulfat möglichst schnell getrocknet. (Das ist wichtig für die Umsetzung mit Methyljodid, um einen Verlust an Ausbeute durch rasches Auskristallisieren zu vermeiden). Man engt im Vakuum ein und gibt zu dem Rückstand ca. 3 ml Äthanol. Die farblosen Kristalle werden dreimal aus Äthanol umkristallisiert.

1-Methyl-2-acetyl-1-cyan-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (54)



Umsetzung mit Methyljodid: Schmelzpunkt 142 - 143° C

Ausbeute: 2,5 g Rohprodukt, Schmp.: 135° C (42 % d.Th.)

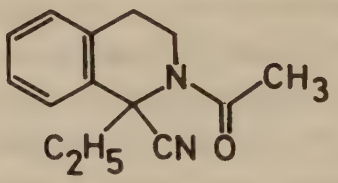
Analyse: $C_{13}H_{14}N_2O$ (214,26)

4,606 mg Substanz: 12,208 mg CO_2, 2,685 mg H_2O

4,711 mg Substanz: 0,540 ml N_2 (746,5 Torr, 27,0° C)

Ber.:	C 72,87	H 6,59	N 13,08
Gef.:	C 72,33	H 6,52	N 12,81

1-Äthyl-2-acetyl-1-cyan-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (55)



Umsetzung mit Äthyljodid: Schmelzpunkt 78 - 80° C
Die Substanz kristallisiert erst nach dem Anreiben mit Äthanol und längerem, tiefen Abkühlen aus. Beim Umkristallisieren impft man an, da die Substanz nur sehr schwer kristallisiert. Mischschmelzpunkt mit dem Ausgangsprodukt 60° C.

Ausbeute: 3,0 g Rohprodukt, Schmp.: 70° C (47 % d.Th.)

Analyse: $C_{14}H_{16}N_2O$ (228,28)

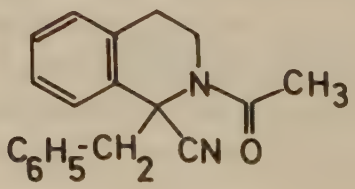
3,332 mg Substanz: 8,963 mg CO_2, 2,116 mg H_2O

4,789 mg Substanz: 0,541 ml N_2 (727,5 Torr, 26,3° C)

Ber.: C 73,65 H 7,06 N 12,27

Gef.: C 73,41 H 7,11 N 12,33

1-Benzyl-2-acetyl-1-cyan-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (56)



Umsetzung mit Benzylchlorid: Schmelzpunkt 180 - 181° C

Ausbeute: 2,2 g Rohprodukt, Schmp.: 176° C (27 % d.Th.)

Analyse: $C_{19}H_{18}N_2O$ (290,35)

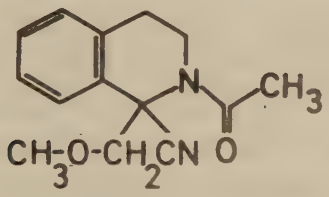
3,837 mg Substanz: 10,996 mg CO_2, 2,193 mg H_2O

4,613 mg Substanz: 0,402 ml N_2 (727,5 Torr, 28,3° C)

Ber.: C 78,59 H 6,25 N 9,65

Gef.: C 78,20 H 6,40 N 9,45

1-Methoxymethyl-2-acetyl-1-cyan-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (57)



In einem 250 ml Dreihalskolben mit KPG-Rührer, Tropftrichter und Rückflußkühler werden 4 ml einer 30-prozentigen Natriumamid-Benzol-Suspension (ca. 0,031 Mol) mit 20 ml absolutem Benzol unter Ausschluß von Feuchtigkeit zum Rückfluß erhitzt. Man tropft innerhalb von 30 Minuten 5 g (0,025 Mol) 2-Acetyl-1-cyan-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin, gelöst in 60 g absolutem Benzol, zu. Dabei entsteht ein gelbgrüner Niederschlag. Man erwärmt weitere 2 Stunden und kühlt dann ab. 3,2 g (0,04 Mol) Chlormethylmethyl-äther werden in 15 ml absolutem Benzol gelöst und tropfenweise zugegeben. Man erwärmt erneut 2 Stunden zum Rückfluß. Es entsteht ein weißer Niederschlag, von dem

nach dem Abkühlen abfiltriert wird. Man schüttelt nacheinander mit 50 ml Wasser, 50 ml 0,5 n Salzsäure, 50 ml Wasser, 50 ml 5-prozentiger Natronlauge und 50 ml Wasser aus, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Man reibt den Rückstand mit wenig Äthanol an; sollte er auf diese Weise nicht kristallin werden, so kann man ihn im Feinvakuum bei einer Luftbadtemperatur von 160 - 170° C destillieren. Das Destillat ist zähflüssig und wird beim Anreiben mit Äthanol kristallin. Die farblosen Kristalle werden dreimal aus Äthanol umkristallisiert und schmelzen bei 82 - 83° C.

Ausbeute: 1,6 g Rohprodukt, Schmp.: 79-80° C (26 % d.Th.)

Analyse: $C_{14}H_{16}N_2O_2$ (244,28)

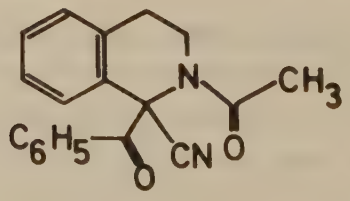
2,814 mg Substanz: 7,097 mg CO_2, 1,653 mg H_2O

6,321 mg Substanz: 0,640 ml N_2 (739,5 Torr, 28,3° C)

Ber.: C 68,83 H 6,60 N 11,47

Gef.: C 68,83 H 6,57 N 11,16

2-Acetyl-1-benzoyl-1-cyan-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (58)



1) In einem 500 ml Dreihalskolben mit KPG-Rührer, Tropftrichter und Rückflußkühler werden unter Feuchtigkeits-

ausschluß 8 g (0,04 Mol) 2-Acetyl-1-cyan-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin in 100 g absolutem Tetrahydrofuran und 20 g absolutem Äther gelöst und in einem Kältebad von -10° C abgekühlt. Man tropft innerhalb von 30 Minuten 50 ml 0,8 n ätherische Phenyllithiumlösung zu und läßt 50 Minuten bei Raumtemperatur reagieren. Man kühlt erneut ab und gibt 7 g (0,05 Mol) frisch destilliertes Benzoylchlorid, gelöst in 20 ml absolutem Äther, tropfenweise zu. Der Niederschlag des Carbanions löst sich rasch auf. Wenn alles zugetropft ist, erwärmt man noch 8 Stunden in einem Ölbad von 50° C. Beim Abkühlen über Nacht bilden sich 1,5 g Kristalle. Sie werden abgetrennt und der Ansatz mit 100 ml Wasser, 100 ml 10-prozentiger Natronlauge und 100 ml Wasser gewaschen. Die ätherische Phase wird 5 Minuten mit Natriumsulfat geschüttelt und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird mit 10 ml Methanol versetzt und die entstandenen Kristalle nach 1 Stunde abgesaugt. Sie werden mit den vorher isolierten Kristallen vereinigt und dreimal aus Äthanol umkristallisiert. Sie schmelzen bei 208 - 210° C.
Ausbeute: 3,7 g Rohprodukt, Schmp.: 196-200° C (30 % d.Th.)

2) In einem 250 ml Dreihalskolben mit KPG-Rührer, Tropftrichter und Rückflußkühler werden 4 ml einer 30-prozentigen Natriumamid-Benzol-Suspension (ca. 0,031 Mol) mit 20 ml absolutem Benzol unter Ausschluß von Feuchtigkeit zum Rückfluß erhitzt. Man tropft innerhalb von 30 Minuten 5 g (0,025 Mol) 2-Acetyl-1-cyan-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin, gelöst in 60 g absolutem Benzol, zu, dabei

entsteht ein gelbgrüner Niederschlag. Man erwärmt noch 2 Stunden und gibt nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur 5,3 g (0,038 Mol) frisch destilliertes Benzoylchlorid, gelöst in 20 ml absolutem Benzol, tropfenweise zu. Es entsteht ein gallertiger Niederschlag. Man erhitzt noch 2 Stunden zum Rückfluß und filtriert vom Niederschlag ab, dabei bilden sich Kristalle. Man läßt längere Zeit stehen und trennt die Kristalle (2,6 g Schmp.: 195-196° C) ab. Das Filtrat schüttelt man nacheinander mit 50 ml Wasser, 50 ml 0,5 n Salzsäure, 50 ml Wasser, 50 ml 5-prozentiger Natronlauge und 50 ml Wasser aus, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Dabei entstehen 1,6 g Kristalle vom Schmelzpunkt 110 - 112° C. (wahrscheinlich Ausgangsprodukt!). Die zu Anfang isolierte Substanz vom Schmelzpunkt 195 - 196° C wird dreimal aus Äthanol umkristallisiert, schmilzt bei 207 - 209° C und gibt mit dem vorher beschriebenen Produkt keine Schmelzpunktsdepression.

Ausbeute: 2,6 g Rohprodukt, Schmp.: 195-196° C (34 % d.Th.)

Analyse: $C_{19}H_{16}N_2O_2$ (304,33)

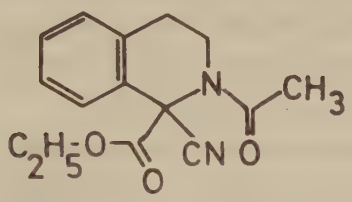
5,116 mg Substanz: 13,984 mg CO_2, 2,432 mg H_2O

2,570 mg Substanz: 0,204 ml N_2 (733,0 Torr, 26,4° C)

Ber.: C 74,98 H 5,30 N 9,21

Gef.: C 74,60 H 5,32 N 8,73

2-Acetyl-1-cyan-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-1-carbonsäureäthylester (59)



1) In einem 250 ml Dreihalskolben mit KPG-Rührer, Tropftrichter und Rückflußkühler werden unter Feuchtigkeitsausschluß 5 g (0,025 Mol) 2-Acetyl-1-cyan-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin in 70 g absolutem Tetrahydrofuran und 20 g absolutem Äther gelöst und in einem Kältebad von -10° C abgekühlt. Man tropft innerhalb von 30 Minuten 26 ml 0,97 n ätherische Äthylmagnesiumjodidlösung zu und läßt weitere 30 Minuten reagieren, bevor man 3,2 g (0,03 Mol) frisch destillierten Chlorameisensäureäthylester, gelöst in 20 ml absolutem Äther, tropfenweise zugibt. Das ausgefallene Carbanion löst sich bald auf und es entsteht ein heller Niederschlag. Man entfernt das Kältebad und läßt über Nacht bei Raumtemperatur reagieren. Der Niederschlag wird abfiltriert und das Filtrat mit 50 ml 0,5 n Salzsäure und danach mit 50 ml Wasser ausgeschüttelt. Die Phasen trennen sich nur schlecht und es bilden sich Kristalle aus, die abgetrennt werden. Die ätherische Schicht wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt, mit etwas Äthanol versetzt und mit den vorher isolierten

Kristallen angeimpft. Die beiden Kristallisate werden vereinigt und dreimal aus Äthanol umkristallisiert. Die farblosen Kristalle schmelzen bei 135 - 136° C.
Ausbeute: 1,8 g Rohprodukt, Schmp.: 127-128° C (26 % d.Th.)

2) In einem 250 ml Dreihalskolben mit KPG-Rührer, Tropftrichter und Rückflußkühler werden 4 ml einer 30-prozentigen Natriumamid-Benzol-Suspension (ca. 0,031 Mol) mit 20 ml absolutem Benzol unter Ausschluß von Feuchtigkeit zum Rückfluß erhitzt. Man tropft innerhalb von 30 Minuten 5 g (0,025 Mol) 2-Acetyl-1-cyan-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin, gelöst in 60 g absolutem Benzol, zu, dabei entsteht ein gelbgrüner Niederschlag. Man erwärmt noch 2 Stunden und gibt nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur 4,3 g (0,04 Mol) frisch destillierten Chlorameisensäureäthylester, gelöst in 15 ml absolutem Benzol, tropfenweise hinzu. Es entsteht ein gallertiger Niederschlag. Man erhitzt noch 2 Stunden zum Rückfluß und filtriert von dem Niederschlag ab. Das Filtrat wird mit 50 ml Wasser, 50 ml 0,5 n Salzsäure und 50 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Es entstehen farblose Kristalle, die, dreimal aus Äthanol umkristallisiert, bei 134 - 136° C schmelzen. Sie zeigen keine Schmelzpunktsdepression mit dem vorher beschriebenen Präparat.
Ausbeute: 1,4 g Rohprodukt, Schmp.: 122° C (21 % d.Th.)

Analyse: $C_{15}H_{16}N_2O_3$ (272,29)

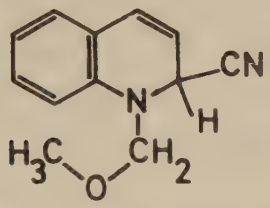
3,420 mg Substanz: 8,295 mg CO_2, 1,841 mg H_2O

3,311 mg Substanz: 0,302 ml N_2 (740,5 Torr, 28,1° C)

Ber.: C 66,16 H 5,92 N 10,29

Gef.: C 66,19 H 6,02 N 10,07

1-Methoxymethyl-2-cyan-1,2-dihydrochinolin (62)



In einem 500 ml Dreihalskolben mit KPG-Rührer, Tropftrichter und Rückflußkühler werden 25 g (0,19 Mol) Chinolin in 225 ml Methylenchlorid gelöst und mit einer Lösung von 39 g (0,6 Mol) Kaliumcyanid in 100 ml Wasser kräftig gerührt. Innerhalb 1 Stunde tropft man in das gut gerührte Zweiphasensystem 38 g (0,39 Mol) frisch destillierten Chlormethyl-methyl-äther. Sobald die Temperatur des Reaktionsgemisches 30° C übersteigt, wird mit einem Eisbad gekühlt. Die beiden Phasen färben sich dunkel und man prüft öfters, ob sie sich noch trennen. Wenn der Chlormethyl-methyläther zugetropft ist, läßt man bei Raumtemperatur noch

50 Minuten reagieren, trennt die organische Phase ab, schüttelt sie zweimal mit Wasser aus, trocknet sie über Kaliumkarbonat und engt im Vakuum ein. Der Rückstand wird mit Äthanol angerieben. Die farblosen Kristalle schmelzen nach dem Umkristallisieren aus Äthanol bei 63 - 64° C. Der Mischschmelzpunkt mit 63 beträgt 40 - 42° C.
Ausbeute: 20,0 g Rohprodukt, Schmp.: 57° C (53 % d.Th.)
Analyse: $C_{12}H_{12}N_2O$ (200,23)

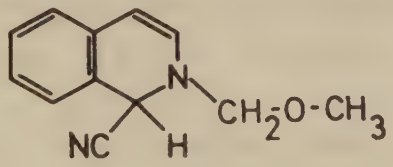
3,220 mg Substanz: 8,485 mg CO_2, 1,830 mg H_2O
4,455 mg Substanz: 0,555 ml N_2 (726,5 Torr, 28,3° C)
Ber.: C 71,98 H 6,04 N 13,99
Gef.: C 71,91 H 6,36 N 13,49

Darstellung von 2-Methoxymethyl-1-cyan-1,2-dihydro-isochinolin (63) und 2-Äthoxymethyl-1-cyan-1,2-dihydro-isochinolin (64)

In einem 1 Ltr. Dreihalskolben mit KPG-Rührer, Tropftrichter und Rückflußkühler werden 50,0 g (0,39 Mol) Isochinolin in 450 ml Methylenchlorid gelöst und mit einer Lösung von 78,0 g (1,2 Mol) Kaliumcyanid in 200 ml Wasser kräftig gerührt. Innerhalb einer Stunde tropft man in das gut gerührte Zweiphasensystem 0,78 Mol des frisch destillierten α-Halogenäthers. Sobald die Temperatur des Reaktionsgemisches 30° C übersteigt, wird mit einem Eisbad gekühlt. Die beiden Phasen färben sich dunkel und man prüft von Zeit zu Zeit, ob sie sich noch trennen.

Wenn der α-halogenierte Äther zugetropft ist, läßt man bei Raumtemperatur noch 50 Minuten reagieren, trennt die organische Phase ab, schüttelt sie zweimal mit Wasser aus, trocknet sie über Kaliumkarbonat und engt im Vakuum ein. Der Rückstand wird mit Äthanol angerieben. Die farblosen Kristalle werden dreimal aus Äthanol umkristallisiert.

2-Methoxymethyl-1-cyan-1,2-dihydroisochinolin (63)



Schmelzpunkt: 63 - 64° C

Ausbeute: 62 g Rohprodukt, Schmp.: 57° C (80 % d.Th.)

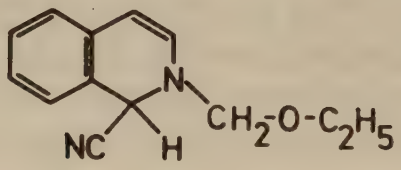
Analyse: $C_{12}H_{12}N_2O$ (200,23)

3,344 mg Substanz: 8,812 mg CO_2, 1,748 mg H_2O

3,488 mg Substanz: 0,438 ml N_2 (733,0 Torr, 28,2° C)

Ber.:	C 71,98	H 6,04	N 13,99
Gef.:	C 71,92	H 5,85	N 13,72

2-Äthoxymethyl-1-cyan-1,2-dihydroisochinolin (64)



Schmelzpunkt: 51° C

Ausbeute: 34 g Rohprodukt, Schmp.: 50° C (41 % d.Th.)

Analyse: $C_{13}H_{14}N_2O$ (214,26)

4,704 mg Substanz: 12,528 mg CO_2, 2,690 mg H_2O

5,816 mg Substanz: 0,675 ml N_2 (737,5 Torr, 25,0° C)

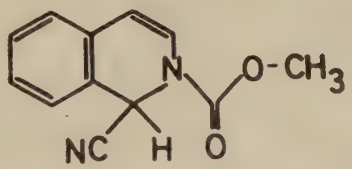
Ber.:	C 72,87	H 6,59	N 13,08
Gef.:	C 72,68	H 6,40	N 12,90

Umsetzung von Chlorameisensäurealkylestern mit Chinolin bzw. Isochinolin in Gegenwart von Kaliumcyanid

In einem 1 Ltr. Dreihalskolben mit KPG-Rührer, Rückflußkühler und Tropftrichter werden 50 g (0,39 Mol) Chinolin bzw. Isochinolin in 450 ml Methylenchlorid gelöst und mit einer Lösung von 78,0 g (1,2 Mol) Kaliumcyanid in 200 ml Wasser kräftig gerührt. Man kühlt den Kolben in einem Eisbad und tropft innerhalb 1 Stunde in das gut durchmischte Zweiphasensystem 0,78 Mol des frisch destillierten Chlorameisensäureesters. Dann entfernt man

das Kühlbad und rührt noch 1 Stunde bei Raumtemperatur. Man kontrolliert öfters, ob sich die Phasen noch trennen. Man trennt die Methylenchloridschicht ab, schüttelt sie nacheinander mit 250 ml Wasser, 250 ml 5-prozentiger Salzsäure, 250 ml Wasser, 250 ml 5-prozentiger Natronlauge und 250 ml Wasser aus, trocknet sie über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Man reibt mit wenig Äthanol an. Die farblosen Kristalle werden dreimal aus Äthanol umkristallisiert.

2-Methoxycarbonyl-1-cyan-1,2-dihydroisochinolin (65)



Schmelzpunkt: 86 - 87° C

Ausbeute: 43 g Rohprodukt, Schmp.: 79° C (52 % d.Th.)

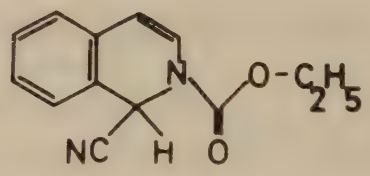
Analyse: $C_{12}H_{10}N_2O_2$ (214,22)

3,953 mg Substanz: 9,685 mg CO_2, 1,708 mg H_2O

5,958 mg Substanz: 0,692 ml N_2 (737,0 Torr, 26,9° C)

Ber.:	C 67,28	H 4,71	N 13,08
Gef.:	C 66,86	H 4,83	N 12,82

2-Äthoxycarbonyl-1-cyan-1,2-dihydroisochinolin (66)



Schmelzpunkt: 88 - 89° C

Ausbeute: 40 g Rohprodukt, Schmp.: 86° C (45 % d.Th.)

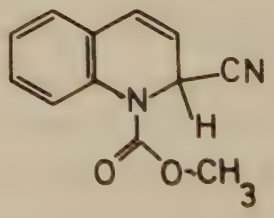
Analyse: $C_{13}H_{12}N_2O_2$ (228,24)

5,436 mg Substanz: 13,620 mg CO_2, 2,607 mg H_2O

3,080 mg Substanz: 0,356 ml N_2 (730 Torr, 27,6° C)

Ber.:	C 68,41	H 5,30	N 12,27
Gef.:	C 68,38	H 5,37	N 12,61

1-Methoxycarbonyl-2-cyan-1,2-dihydrochinolin (68)



Schmelzpunkt: 76 - 77° C

Ausbeute: 20 g Rohprodukt, Schmp.: 73° C (24 % d.Th.)

Analyse: $C_{12}H_{10}N_2O_2$ (214,22)

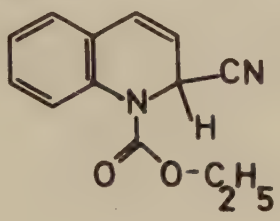
3,090 mg Substanz: 7,599 mg CO_2, 1,428 mg H_2O

4,533 mg Substanz: 0,524 ml N_2 (737,0 Torr, 26,6° C)

Ber.: C 67,28 H 4,71 N 13,08

Gef.: C 67,11 H 5,17 N 12,77

1-Äthoxycarbonyl-2-cyan-1,2-dihydrochinolin (69)



Schmelzpunkt: 69 - 70° C

Ausbeute: 43 g Rohprodukt, Schmp.: 67° C (48 % d.Th.)

Analyse: $C_{13}H_{12}N_2O_2$ (228,24)

4,684 mg Substanz: 11,764 mg CO_2, 2,283 mg H_2O

1,970 mg Substanz: 0,221 ml N_2 (727,5 Torr, 26,2° C)

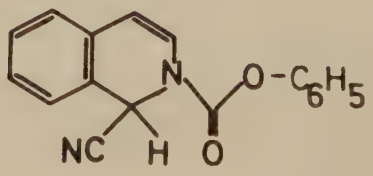
Ber.: C 68,41 H 5,30 N 12,27

Gef.: C 68,54 H 5,45 N 12,25

Umsetzung von Chlorameisensäurephenylester mit Chinolin bzw. Isochinolin in Gegenwart von Kaliumcyanid

In einem 250 ml Dreihalskolben mit KPG-Rührer, Tropftrichter und Rückflußkühler werden in 60 ml Methylenchlorid 5,5 g (0,043 Mol) Chinolin bzw. Isochinolin gelöst und mit einer Lösung von 9,5 g (0,15 Mol) Kaliumcyanid in 25 ml Wasser kräftig gerührt. Innerhalb von 30 Minuten tropft man 15 g (0,096 Mol) Chlorameisensäurephenylester in das gut gerührte Zweiphasensystem. Um eine zu starke Selbsterwärmung zu vermeiden, wird in einem Eisbad gekühlt. Wenn alles zugetropft ist, rührt man noch 3 - 4 Stunden bei Raumtemperatur weiter, wobei man mehrmals kontrolliert, ob sich die Phasen noch gut trennen. Man trennt die organische Phase ab, wäscht sie nacheinander mit 70 ml Wasser, 70 ml 5-prozentiger Natronlauge, 70 ml Wasser, 70 ml 5-prozentiger Salzsäure und 70 ml Wasser, trocknet sie über Natriumsulfat, engt im Vakuum ein und gibt auf den Rückstand 5 ml Äthanol. Die farblosen Kristalle werden dreimal aus Äthanol umkristallisiert.

2-Phenoxycarbonyl-1-cyan-1,2-dihydroisochinolin (67)



Schmelzpunkt: 161 - 165° C

Ausbeute: 7,5 g Rohprodukt, Schmp.: 140-150° C (63 % d.Th.)

Analyse: $C_{17}H_{12}N_2O_2$ (276,28)

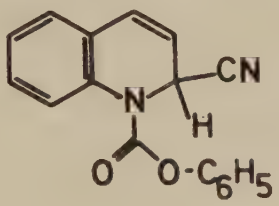
3,842 mg Substanz: 10,369 mg CO_2, 1,565 mg H_2O

5,513 mg Substanz: 0,512 ml N_2 (718,5 Torr, 26,8° C)

Ber.: C 73,90 H 4,38 N 10,14

Gef.: C 73,65 H 4,56 N 10,00

1-Phenoxycarbonyl-2-cyan-1,2-dihydrochinolin (70)



Schmelzpunkt: 125 - 128° C

Ausbeute: 9,5 g Rohprodukt, Schmp.: 115° C (80 % d.Th.)

Analyse: $C_{17}H_{12}N_2O_2$ (276,28)

3,114 mg Substanz: 8,432 mg CO_2, 1,202 mg H_2O

4,263 mg Substanz: 0,401 ml N_2 (729,5 Torr, 26,1° C)

Ber.: C 73,90 H 4,38 N 10,14

Gef.: C 73,90 H 4,32 N 10,30

Lebenslauf

Als Sohn des Apothekers Eduard Schweitzer und seiner Ehefrau Helene, geb. Kraft, wurde ich am 13. Juni 1939 in Frankfurt/Main geboren. Nach vierjährigem Besuch der Grundschule in Frankfurt-Rödelheim trat ich Ostern 1950 in die Altkönigschule (Gymnasium) in Kronberg/Ts. ein, wo ich am 25.2.1959 die Reifeprüfung ablegte.

Meine zweijährige Praktikantenzeit in der väterlichen Apotheke in Frankfurt begann ich am 1.4.1959. Mein Vater verstarb am 16.11.1959. Die pharmazeutische Vorprüfung bestand ich am 3.3.1961 in Wiesbaden. Im Sommersemester 1961 begann ich das Studium der Pharmazie an der Philipps-Universität in Marburg. Hier legte ich am 13.4.1964 die pharmazeutische Staatsprüfung ab und begann anschließend mit dem Chemie-Studium, das ich am 3.3.1966 mit der Diplom-Chemiker-Hauptprüfung abschloß. Die Bestallung als Apotheker erhielt ich am 26.6.1967. Die Diplomarbeit, unter Anleitung von Herrn Professor Dr. Dr. h. c. H.Böhme, mit dem Thema:"Untersuchungen in der Isochromanreihe" beendete ich im August 1967. Seitdem arbeite ich als Doktorand von Herrn Professor Dr. Dr. h. c. H.Böhme am Institut für Pharmazeutische Chemie und Lebensmittelchemie, wo ich auch seit Mai 1966 die Verwaltung einer wissenschaftlichen Assistentenstelle innehabe.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren: Balli, Böhme, Drawert, Dimroth, Eiden, Kating, Kellner, Kirmse, Kuhn, List, Mahr, Musso, Nöth, Sander, Schmid, Schmidbaur, Schmidt, Schmitz, Severin, Siegert, Stachel, Starke, v.Stosch, Walcher, Witzel, Zinner.